

БЕСПАЛОВ

Владимир Григорьевич

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ И ПРИРОДНЫЕ АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ
ВЕЩЕСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА**

Специальность - 14.00.14 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в государственном учреждении науки
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Директор, академик РАМН, профессор К.П. Хансон)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **В.А. Александров**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.Ю. Голофеевский

доктор медицинских наук, профессор И.М. Кветной

доктор биологических наук, профессор В.А. Филлов

Ведущее научное учреждение:

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2004 г. в « _____ » часов на заседании специализированного Ученого Совета Д 208.052.01 ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (197758, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова

Автореферат разослан « _____ » _____ 2004 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор медицинских наук, профессор

В.В. Худолей

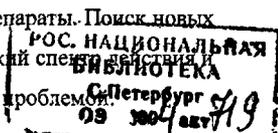
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В России и во многих других странах мира в последние годы наблюдается рост онкологической заболеваемости [Чиссов В.И. и др. (ред.), 2004]. В то же время в большинстве развитых стран снижаются стандартизованные по возрасту заболеваемость и смертность от многих форм рака, что удалось добиться за счет активного использования научно обоснованных мер профилактики злокачественных опухолей [Заридзе Д.Г., 2004, Boyle P. et al., 2003]. Продолжающийся рост онкологической заболеваемости в России связан в первую очередь с плохим состоянием профилактики рака [Ильницкий А.П., 2003, Чиссов В.И. и др., 2002].

Наиболее перспективными направлениями профилактики злокачественных опухолей сегодня признаются борьба с курением, нормализация питания, своевременное выявление и лечение предраковых состояний и изменений и ранних форм рака, химиопрофилактика [Заридзе Д.Г., 2004, Boyle P. et al., 2003, IARC, 1996-2003]. Химиопрофилактику рака определяют как использование фармакологических или натуральных агентов с целью предотвращения возникновения рака [IARC, 1996]. Приоритет идеи о возможности химиопрофилактики рака с помощью приема антиканцерогенных веществ принадлежит отечественным ученым [Лазарев Н.В., 1965, Шабад Л.М., 1979]. В настоящее время химиопрофилактика рака признается одним из актуальных направлений противораковой борьбы, и данному направлению посвящается большое число исследований в развитых странах [IARC, 1996-2003].

Средства для профилактики рака должны отвечать следующим основным требованиям: 1) доказанная эффективность - способность предупреждать возникновение злокачественных опухолей; 2) возможность применения в течение длительного времени; 3) отсутствие токсических свойств или минимальная токсичность; 4) желательные дополнительные благоприятные свойства; 5) лекарственные формы - только пероральные или для местного применения [IARC, 1996]. На сегодняшний день в экспериментальных исследованиях обнаружен ряд веществ, способных тормозить развитие опухолей, в клинических испытаниях фазы II регрессию предраковых состояний и изменений в различных органах вызывали несколько десятков средств, в клинических испытаниях фазы III около 20 средств предупреждали развитие злокачественных опухолей [Kelloff, 2000, Tsao et al., 2004]. Однако, большинство известных антиканцерогенов не отвечают всем требованиям, предъявляемым к средствам для профилактики рака, и в клинической практике пока применяются единичные препараты. Поиск новых антиканцерогенных веществ, имеющих высокую эффективность, широкий спектр действия и при этом безопасных при длительном применении является актуальной проблемой.



Изучение средств для профилактики рака является одним из самых сложных и долговременных в медицине, которое должно проходить следующие этапы: оценка антиканцерогенной активности и токсичности в экспериментах на животных, предварительное клиническое изучение у больных из групп повышенного онкологического риска, клиническое интервенционное исследование с оценкой частоты и смертности от рака [Александров В.А., 1997]. Масштабные, длительные и дорогостоящие клинические интервенционные исследования следует проводить со средствами, проявившими наиболее высокую эффективность и безопасность в экспериментах на животных и предварительных клинических испытаниях.

В России на 1-м месте в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин находится рак молочной железы; в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности соответственно на 3-м и 2-м месте находится рак желудка [Чиссов В.И. и др. (ред.), 2004]. Вопросы профилактики рака молочной железы [Семиглазов В.Ф. и др., 2001] и желудка [Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., 2002] являются актуальными для нашей страны. Клиническое изучение профилактических средств у больных из групп риска рака молочной железы и желудка может помочь в разработке мер профилактики рака данных локализаций.

Диссертационная работа посвящена актуальным вопросам профилактики рака: экспериментальному изучению и отбору эффективных синтетических и природных антиканцерогенных веществ, предварительному клиническому изучению профилактических средств у больных из групп риска рака молочной железы и желудка.

Цель исследования

Экспериментальное и предварительное клиническое изучение синтетических и природных антиканцерогенных веществ, отбор эффективных и безопасных антиканцерогенов, перспективных для профилактики злокачественных опухолей.

Задачи исследования

1. Разработать комплекс экспериментальных моделей опухолей у лабораторных животных для выявления и оценки эффективности антиканцерогенных веществ.

2. Изучить влияние синтетических и природных веществ, потенциально обладающих антиканцерогенным действием, а также известных антиканцерогенов, на развитие опухолей различных локализаций и гистогенеза, индуцированных у лабораторных животных химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и развивающихся спонтанно.

3. В экспериментах на животных сравнить антиканцерогенное действие синтетических и природных веществ, отобрать наиболее эффективные антиканцерогены.

4. Разработать новые средства, содержащие эффективные и безопасные антиканцерогенные вещества.

5. Разработать комплекс клинических исследований для предварительной оценки эффективности профилактических средств у больных из групп повышенного риска рака молочной железы и желудка.

6. Провести предварительное клиническое изучение средств, содержащих антиканцерогенные вещества, у больных из групп риска рака молочной железы и желудка.

7. На основе результатов экспериментальных и предварительных клинических исследований отобрать наиболее перспективные и безопасные вещества для дальнейшего изучения и внедрения в качестве средств для профилактики рака.

Научная новизна

1. Разработан новый комплекс для выявления и оценки эффективности антиканцерогенных веществ из 10 моделей опухолей различных органов и гистогенеза, индуцированных у лабораторных животных химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией или развивающихся спонтанно.

2. В экспериментах на животных изучено антиканцерогенное действие 46 синтетических и комплексных природных веществ различных групп и механизмов действия. Из них 33 вещества впервые изучены или мало изучались в качестве антиканцерогенов. Для описанных в литературе антиканцерогенов расширен спектр антиканцерогенной активности.

3. Разработаны новые средства, содержащие антиканцерогенные вещества: лекарственный препарат и три биологически активные добавки к пище (БАД).

4. Разработан новый комплекс клинических исследований для предварительной оценки эффективности профилактических средств у больных из групп повышенного риска рака молочной железы и желудка.

5. В предварительных клинических исследованиях впервые изучены новые средства с антиканцерогенными веществами у больных, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией и хроническим атрофическим гастритом.

6. Диссертационная работа явилась новым вкладом в проблему профилактики рака. В результате исследования решена крупная научная проблема онкологии: выявлены на экспериментальных моделях опухолей эффективные синтетические и природные антиканцерогенные

вещества, проведена предварительная клиническая оценка средств, содержащих антиканцерогенные вещества, у больных из групп риска рака молочной железы и желудка.

Практическая значимость

1. Разработанный комплекс экспериментальных моделей опухолей у лабораторных животных позволяет выявлять антиканцерогенные вещества и оценивать их действие на развитие новообразований различных органов и гистогенеза.

2. В экспериментах на животных выявлены эффективные антиканцерогенные синтетические и природные вещества.

3. Разработан и зарегистрирован лекарственный препарат «Мамоклам» для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. На основе эффективных и безопасных антиканцерогенных веществ разработаны и зарегистрированы в качестве БАД три средства: «Кламин», «Альгиклам», «Феокарпин».

4. Разработанный комплекс клинических исследований позволяет предварительно оценивать эффективность и безопасность профилактических средств у больных из групп повышенного риска рака молочной железы и желудка.

5. Предложены перспективные и безопасные профилактические средства для дальнейшего изучения и внедрения в качестве средств для профилактики рака.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный комплекс экспериментальных моделей опухолей различных органов и гистогенеза у лабораторных животных, индуцированных химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией, и развивающихся спонтанно, позволяет выявлять и характеризовать антиканцерогенные вещества.

2. Из синтетических химических соединений канцерогенез в различных органах тормозят витамины, каротиноид, ретиноид, антиоксиданты, органические кислоты и их соли, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы синтеза полиаминов и протеаз, метилксантины, иммуностимулятор. Наиболее эффективными антиканцерогенами являются фенольный антиоксидант фенозан, глюкуронат калия и теофиллин.

3. Из комплексных природных веществ канцерогенез в различных органах тормозят пептидные биорегуляторы, полисахариды, морепродукты, экстракты лекарственных растений. Наиболее эффективными антиканцерогенами являются концентрат ламинарии омыленный (КЛО), комплекс хвойный натуральный (КХН) и биоженшень.

4. КЛО, КХН, а также лекарственный препарат и БАД на их основе, обладают выраженным антиканцерогенным действием, широким спектром антиканцерогенной активности, при этом не имеют токсических свойств.

5. Разработанный комплекс клинических исследований у пациентов из групп риска рака молочной железы и желудка позволяет предварительно оценивать эффективность и безопасность профилактических средств.

6. Средства, содержащие эффективные и безопасные антиканцерогенные вещества — лекарственный препарат «Мамоклам», БАД «Кламин», «Феокарпин» и «Каринат», нормализуют различные патологические сдвиги у больных из групп риска рака молочной железы и/или желудка и не проявляют клинически значимой токсичности.

Апробация диссертации

Основные результаты работы обсуждались 6 апреля 2004 г. на научной конференции НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ с участием отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, группы химиопрофилактики рака, группы химических канцерогенных агентов, лаборатории одкоэкологии, лаборатории эндокринологии, лаборатории органического синтеза, онкофармакологии и токсикологии, лаборатории молекулярной онкологии, патологоанатомической лаборатории, цитологической лаборатории, отделения опухолей молочной железы, отделения эндоскопии, группы химиотерапии рака.

Основные результаты работы были представлены на отечественных и международных научных форумах: IV и V Всероссийских съездах онкологов (Ростов-на-Дону, 1995, Казань, 2000); III съезде онкологов и радиологов СНГ (Минск, 2004); П, VII, X, XI Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 1995, 2000, 2003, 2004); IV международном съезде «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения» (Великий Новгород, 2000); IV и V международных симпозиумах «Биологически активные добавки к пище: XXI век» (Санкт-Петербург, 2000) и «Биологически активные добавки к пище и проблемы здоровья семьи» (Красноярск, 2001); IX Российской научно-практической конференции «Эффективность применения БАД в различных областях медицины» (Москва, 2002); X научно-практической конференции «Клиническая эффективность нелекарственных оздоровительных продуктов» в рамках XIII международной специализированной выставки «Здравоохранение 2003» (Москва, 2003); Третьем международном конгрессе «Парэнтеральное и энтеральное питание» (Москва, 1999); 2-й межрегиональной научно-практической конференции «Питание здорового и больного человека» (Санкт-Петербург, 2004); 6-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме

«Санкт-Петербург - Гастро-2004»; Belarus-Japan Symposium «Acute and Late Consequences of Nuclear Catastrophes: Hiroshima-Nagasaki and Chernobyl» (Minsk, 1994); 7th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine (Saint Petersburg, Russia, 2002); International Symposium on Cancer Chemoprevention of INSAM (Ginseng) (Seoul, Korea, 2001).

Все основные результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 66 научных работ. Из них в периодических изданиях, выпускаемых в РФ, в которых ВАК Минобразования России рекомендует публикации результатов по диссертации на соискание ученой степени доктора наук, опубликовано 33 статьи; получено также 12 патентов РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты и рекомендации диссертационной работы используются научными работниками, изучающими проблемы профилактики рака, и в практике врачей онкологов. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ, городского и областного онкологического диспансеров Санкт-Петербурга и Ленинградской области, городского маммологического диспансера комитета здравоохранения г. Москвы и других медицинских учреждений России.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит введение, обзор литературы, главу с материалами и методами, пять глав с результатами собственных исследований, главу с обсуждением результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, 6 приложений. Текст диссертации изложен на 289 страницах, приложения - на 21 страницах. Диссертация содержит 110 таблиц и 35 рисунков. Список литературы включает 330 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования

Эксперименты проведены с использованием аутбредных крыс по происхождению Вистар, мышей SHR разводки питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область), аутбредных

крыс ЛИО и мышей NMRI разводки НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Всего в экспериментах использовано 4687 крыс и 2277 мышей. Животные получали стандартный кормовой рацион и питьевую водопроводную воду. Канцерогены N-метил-M-нитрозомочевина (МНМ), K-этил-Ы-нитрозомочевина (ЭНМ), M-метил-K-бензилнитрозамин (МБНА), 7,12-диметилбенз(а)антрацен (ДМБА), бензо(а)пирен (БП), уретан получали от фирмы Sigma, США. Канцероген этиловый эфир N-нитрозосаркозина (ЭЭС) синтезировали из саркозина этерификацией этиловым спиртом в присутствии хлористого тионила с последующим нитрозированием нитритом натрия в кислой среде [Druckrey H. et al., 1967].

Модели канцерогенеза. Разработан комплекс из 10 моделей опухолей различных органов, индуцированных химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и развивающихся спонтанно у лабораторных животных, для выявления и характеристики антиканцерогенов [Александров В.А., Беспалов В.Г., 1997]. Для каждой модели отработаны дозы и схемы введения канцерогенов, продолжительность наблюдения за животными до получения необходимых для анализа частоты и множественности опухолей.

1. Глиомы головного и спинного мозга, невриномы периферических нервов и мезенхимальные опухоли почек, индуцированные у самцов и самок крыс трансплацентарным введением ЭНМ в дозе 75 мг/кг массы тела.

2. Аденокарциномы и фиброаденомы молочной железы, индуцированные у самок крыс интрамаммарными инъекциями МНМ в ткань всех 12 молочных желез, однократно, по 1 мг МНМ на железу.

3. Аденокарциномы и аденомы толстой кишки, индуцированные у самцов или самок крыс интаректальными введениями МНМ по 4 мг на крысу один раз в неделю в течение 4 недель.

4. Многоорганный канцерогенез молочной железы, толстой кишки и других органов, индуцированный у самок крыс введением МНМ интрамаммарно и интаректально.

5. Папилломы и плоскоклеточные карциномы пищевода и преджелудка, индуцированные у самцов крыс пероральным введением ЭЭС в суммарных дозах 4 или 12 г/кг массы тела или МБНА в суммарных дозах 20,30,36 или 54 мг/кг массы тела.

6. Карциномы шейки матки и влагалища, индуцированные у самок мышей внутривлагалищными аппликациями 0,1% раствора ДМБА в суммарных дозах 200, 300 или 400 мкг на мышью, а также по двухстадийной схеме - инициация с помощью внутривлагалищных аппликаций 1% раствора МНМ в суммарной дозе 3 мг и промоция с помощью внутривлагалищных инсталляций бензоилпероксида по 5 мг на мышью 2 раза в неделю.

7. Аденомы и аденокарциномы легких, индуцированные у самок мышей внутрибрюшинными введениями уретана по 1 г/кг массы тела 1 раз в неделю в течение 6 недель, или инду-

пированные у самцов и самок мышей с помощью однократного трансплацентарного введения уретана в дозе 1 г/кг массы тела.

8. Плоскоклеточные карциномы и папилломы кожи, индуцированные у самок мышей на кожными аппликациями 0,2 мл 0,05% раствора БП 2 раза в неделю в течение 28 недель.

9. Опухоли молочной железы, эндокринной и репродуктивной системы и других органов, индуцированные у самок крыс путем общего однократного у-облучения на установке ИГУР-1 (^{137}Cs , мощность дозы 1,34 Гр/мин) в дозе 4 Гр.

10. Спонтанные опухоли молочной железы, гипофиза, кроветворной и лимфоидной ткани и других органов у самцов и самок крыс; спонтанные опухоли легких, молочной железы, кроветворной и лимфоидной ткани и других органов у самцов и самок мышей.

Всего в экспериментах протестировано на антиканцерогенную активность 46 веществ: 18 синтетических химических соединений, 3 комбинаций антиканцерогенов, 25 комплексных природных веществ. Большинство веществ изучено на нескольких моделях канцерогенеза. Вещества вводили перорально - с кормом, питьевой водой или зондом. Пептидные биорегуляторы вводили в виде курсов подкожных инъекций. Воздействие веществ начинали сразу после окончания введения канцерогенов и давали ежедневно до конца опытов. В контрольных группах животные получали стандартный корм и водопроводную воду.

Таблица 1. Синтетические химические соединения

Наименование	Схема введения	Производитель
Ретинола ацетат	300000 МЕ/кг корма	Уманский витаминный завод, Россия
а-Токоферола ацетат	600 мг/кг корма	
Аскорбиновая кислота	20 г/кг корма	Химфармобъединение «Дарница», Россия
Рибофлавин	2000 мг/кг корма	Одесское химико-фармацевтическое объединение
β -Каротин — водорастворимый и липосомальный; масляный раствор	200 мг/л питьевой воды или 200 мг/кг корма	Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург; СРС Bioservices Corp., Австралия
Селенит натрия	4 мг/л питьевой воды	VEB Laborchemie Apolda, Германия
Глюкоарат кальция	2000 мг/кг корма	Лаборатория органического синтеза НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
Глюкуронат калия	2000 мг/кг корма	
Комбинация РТРСГ ^а	3250 мг/кг корма	В примечании

БАД «Каринат»	20 таблеток/кг корма	ИНАТ-Фарма, Москва
13-цис-ретиноевая кислота	200 мг/кг корма	BASF, Германия
Ортофен	20 мг/л питьевой воды или 25 мг/кг корма	Латвбиофарм, Латвия
Индометацин	20 мг/л питьевой воды или 25 мг/кг корма	Polfa, Польша
Комбинация ортофен + а-токоферола ацетат	25 + 600 мг/кг корма	Латвбиофарм, Латвия; Аи Си Эн Октябрь, Санкт-Петербург
а-Дифторметилорнитин	2500 мг/л питьевой воды	Merrell Dow Research Institute, США
Теофиллин	1000 мг/кг корма	Львовский химико-фармацевтический завод
Пентоксифиллин	500 мг/л питьевой воды	Новокузнецкий химико-фармацевтический завод
ε-Аминокапроновая кислота	1000 мг/л питьевой воды	Мосхимфармпрепараты
Фумаровая кислота	1000 мг/л питьевой воды	Химмед, Москва
Фенозан	Перорально по 5 мг/кг массы тела 3 раза в нед	Институт химической физики РАН, Москва
Тимоген (Glu-Trp)	Подкожно по 10 мкг/крысу 5 дней в нед через 1 нед перерыва	Опытное предприятие Российского кардиологического научного центра РАМН

^a Ретинола ацетат 0,03 г, сс-токоферола ацетат (Уманский витаминный завод) 3,9 г, рибофлавин (Одесское производственное химико-фармацевтическое объединение) 10 г, селенит натрия (VEB Laborchemie Apolda, Германия) 0,004 г, глюкуроновая кислота (Химмед, Москва) 12 г на 100 г порошка. ^б Комбинация: р-каротин 2,5 мг, а-токоферола ацетат 5 мг, аскорбиновая кислота 30 мг, порошок чеснока 150 мг в 1 таблетке.

Таблица 2. **Комплексные природные вещества**

Наименование	Схема введения	Производитель
Тималина	Подкожно по 0,5 мг/крысу и 0,1 мг/мышь 5 дней в нед через 1-3 нед перерыва	Цитомед и завод медицинских препаратов «Самсон», Санкт-Петербург
Эпиталамина		
Кортексина		
Энцефалина		
Отруби пшеницы	20% с кормом	Комбинат «Невская мельница», Санкт-Петербург
Биостимулятор торфяной	100 мг/л питьевой воды	НИИ торфяной промышленности, Санкт-Петербург
к л о ^в	2000 мг/л питьевой воды	ООО «Фитолон», Санкт-Петербург
Экстракт ламинарии	2 мл/л	Архангельский водорослевый комбинат
Экстракт фукусный ⁴	2000 мг/л питьевой воды	

Рыбий жир «Полиен»	перорально по 1 мл/крысу 5 дней в нед	АОЗТ «Полиен», Мурманск
КХН ^е	2000 мг/л питьевой воды	ООО «Фитолон», Санкт-Петербург
Биоженьшень*	перорально по 0,5 мл спиртовой настойки/крысу и 0,15 мл/мышь 5 дней в нед или 20 мл/л питьевой воды	Киришский биохимический завод, Ленинградская область
Панаксел ^г		
Панаксел-5 ^ж		
Корень <i>Eleutherococcus senticosus</i> Rupr. et Maxim.	Крысам 10 мл спиртовой настойки/л питьевой воды; мышам перорально по 0,15 мл 5 дней в нед	Горно-таежная станция Дальневосточного отделения РАН
Корневища <i>Rhaponticum cartamoides</i> (Willd.) Ijjin		Томский химфармзавод
Цветки <i>Filipendula ulmaria</i> L. Maxim.	Настой 10 г воздушно-сухого сырья на л питьевой воды	Сбор на Карельском перешейке Объединении «Фармация», Санкт-Петербург
Лист <i>Betula pendula</i> (verrucosa) Ehrh.		
Лист <i>Urtica dioica</i> L.		
Лист <i>Plantago major</i> L.		
Корень <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.		
Лекарственный препарат «Мамоклам» ^з	С кормом из расчета по 200 мг/кг массы тела КЛО в день	ООО «Фитолон-Наука», Санкт-Петербург ООО «Фитолон», Санкт-Петербург
БАД «Кламин» ^и		
БАД «Альгиклам» ^к		
БАД «Феокарпин»		
	С кормом по 200 мг/кг массы тела КХН в день	

^а Комплекс пептидов, выделенных соответственно из тимуса, эпифиза, серого и белого вещества головного мозга крупного рогатого скота. Высокомолекулярный органический полимер оксигумат торфяной. ^б Липидная фракция из морской водоросли *Laminaria saccharina* (L.) Lam., содержит производные хлорофилла - 4,4-5%, полиненасыщенные жирные кислоты - 47-50%, йод - 0,05-0,06%. ^в Водная фракция из *L. saccharina*, содержит йод в количестве 20 мг/г. ^г Экстракт из морской водоросли *Fucus vesiculosus*, содержит полисахариды (фукоидан, альгиновая кислота, фуканы), фукостеролы, липиды, йод. ^д Липидная фракция из хвои, содержит производные хлорофилла - 400-1600 мг%, каротиноиды (ксантофиллы и р-каротин) - 20-120 мг%, витамин Е - 30-50 мг%, натриевые соли жирных и смоляных кислот - 44-60%, фитостерин - 1,5-2,9%. ^е Биотехнологические препараты корня *Panax ginseng* С.А. Меуег: биоженьшень - настойка из биомассы, выращенной на стандартной культуральной среде, панаксел - на среде, обогащенной 2-карбоксиилгермесквикоаном, панаксел-5 - на среде, обогащенной 1-гидроксигерматраном. ^з В 1 таблетке 0,1 г субстанции «Клам» (КЛО) в пересчете на сухое вещество. ^и В 1 таблетке не менее 0,1 г КЛО. ^к В 1 таблетке не менее 0,12 г КЛО и 0,16 г альгината кальция. ^л В 1 таблетке не менее 0,1 г КХН.

Оценку антиканцерогенной эффективности веществ проводили, сравнивая в контрольной и опытной группах частоту, множественность, гистологическую структуру индуцированных и спонтанных опухолей, коэффициент ингибирования канцерогенеза и спектр антиканцерогенной активности. У тестируемых веществ рассчитывали % ингибирования канцерогенеза для каждой локализации опухолей по формуле [Wattenberg L.W. et al., 2000]:

$$И = 100\% - \left(\frac{МО}{МК} \times 100\% \right),$$

где: И - % ингибирования, МО - среднее число опухолей по отношению ко всем животным в опытной группе, МК — среднее число опухолей по отношению ко всем животным в контрольной группе.

Для каждого вещества рассчитывали коэффициент ингибирования канцерогенеза по формуле:

$$К = \frac{И_1 + И_2 + И_3 + \dots + И_n}{N} = \frac{\sum И}{N},$$

где: К - коэффициент ингибирования канцерогенеза; $И_1, И_2, И_3$ - статистически достоверный % ингибирования канцерогенеза отдельной локализации опухолей в органах-мишенях и спонтанных; N — общее число изученных локализаций опухолей для данного вещества, в которых было статистически достоверное торможение канцерогенеза по сравнению с контролем. Проведено сравнение коэффициентов ингибирования канцерогенеза у изученных веществ по следующим градациям: $K > 50\%$ - антиканцерогенный эффект выраженный; K от 40 до 50% - умеренный; $K < 40\%$ - слабый.

Спектр антиканцерогенной активности вещества оценивали по формуле:

$$С = \frac{ОМ}{N} \times 100\%,$$

где: С - спектр антиканцерогенной активности; ОМ - число органов-мишеней, в которых вещество статистически достоверно по сравнению с контролем тормозило канцерогенез; N - общее число органов-мишеней, в которых изучено действие вещества. Проведено сравнение спектров антиканцерогенной активности у изученных веществ по следующим градациям: С от 60 до 100% - спектр антиканцерогенной активности выраженный; С от 40 до 60% - умеренный; $C < 40\%$ - слабый.

Погибших и забитых в терминальном состоянии или по окончании экспериментов животных подвергали полной аутопсии. Животных забивали парами эфира или хлороформа. Гистологическую обработку тканей производили по стандартной методике с окраской гематоксилин/эозином, при необходимости с применением специальных окрасок. Патоморфологическую диагностику опухолей крыс и мышей проводили согласно классификации Международного агентства по изучению рака [IARC, 1990,1994].

Предварительные клинические исследования

Проведено предварительное клиническое изучение лекарственного препарата «Мамоклам», БАД «Кламин», «Феокарпин» и «Каринат» у больных из групп повышенного риска рака молочной железы и/или желудка. На заседании Фармакологического комитета Минздрава РФ (протокол № 8 от 7.10.1999 г.) лекарственный препарат «Мамоклам» был разрешен для клинических испытаний в качестве средства для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. ФСП 42-0396253502 на лекарственное средство «Мамоклам» утверждена зам. руководителя Департамента Государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники 17 июня 2003 года. Клинические испытания лекарственного препарата «Мамоклам» проведены по протоколу, утвержденному председателем экспертной комиссии Фармакологического комитета Минздрава РФ по препаратам, используемым в акушерстве, гинекологии и перинатологии 13.01.2000 г. Все три БАД зарегистрированы в Минздраве РФ в установленном порядке: кламин - регистрационное удостоверение Минздрава РФ № 004146.P.643.04.2002 от 18 апреля 2002 г.; феокарпин - № 004983.P.643.12.2002 от 6 декабря 2002 г.; каринат - № 001701.P.643.05.2000 от 25 мая 2000 г. Клиническое изучение БАД проведено в соответствии с действующими методическими указаниями Минздрава РФ - МУК 2.3.2.721-98. От каждого больного получено информированное согласие об участии в исследованиях. Все обследования больных проводили до начала приема изучаемых средств и по их окончании.

Исследования у больных из группы риска рака молочной железы. Обследования больных с фиброзно-кистозной мастопатией и другими факторами риска рака молочной железы проводили по схеме, разработанной автором и рекомендованной Минздравом РФ [Беспалов В.Г. и др. Методические рекомендации № 97/118, 1998]: оценка клинической симптоматики масталгии и синдрома предменструального напряжения, оценка характера менструального цикла и симптомов дисальгомеюреи, количественная оценка фиброаденоматоза при пальпации молочных желез, эхография молочных желез, рентгеновская маммография, пункционная биопсия молочных желез и цитологический анализ материала, радиоиммунный анализ уровня половых и тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Эхография выполнялась на

аппарате ССД-«650» фирмы «Алока» механическим секторным датчиком 10 МГц в реальном масштабе времени вдоль радиарных линий, сходящихся к соску. Выявлялись и фиксировались на термобумаге кисты молочных желез и расширенные млечные протоки, измерялся объем репрезентативных кист и диаметр расширенных протоков молочных желез. Маммография выполнялась на маммографе «Вертикас-М» фирмы «Сименс». При анализе рентенограмм оценивалась структура железы, ее плотность, наличие патологических очагов, их количество и локализация, размеры, форма. Обследования больных проводили в первой половине менструального цикла.

Проведены клинические испытания лечебного действия лекарственного препарата «Мамоклам» у 33 больных. Тип исследования: открытое нерандомизированное, фаза II. Мамоклам назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев.

Проведено клиническое изучение БАД «Кламин». Тип исследования: открытое рандомизированное, фаза II. В основной группе 18 больных получали кламин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 месяцев. В контрольной группе 16 больных не получали лечения.

Проведено клиническое изучение БАД «Каринат». Тип исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное, фаза II. Каринат и плацебо назначали по 1 таблетке 2 раза в день, перерыв между приемами не более 12 часов, курс приема 6 месяцев. В основной группе (каринат) было 33 пациентки, в контрольной (плацебо) - 33.

Исследования у больных из группы риска рака желудка. Обследования больных, страдающих хроническим атрофическим гастритом, проводили по схеме, разработанной автором и рекомендованной Минздравом РФ [Беспалов В.Г. и др. Методические рекомендации № 97/118,1998]: оценка клинической симптоматики диспепсии - боли, тяжесть в эпигастрии, тошнота, отрыжка, другие симптомы; фиброгастроскопия с оценкой признаков гастрита - гиперемия, отек, истончение, зернистость; определение pH желудочного сока; тест на активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке и слизистой оболочке; выявление инфекции *Helicobacter pylori* с помощью уреазного теста и цитологического исследования мазков-отпечатков; цитологический и гистологический анализ биопсийного материала. Фиброгастроскопическое обследование выполняли с помощью видеоэндоскопа фирмы «Olympus» (Япония). Во время фиброгастроскопии у больных забирался желудочный сок и не менее 4 биоптатов, обязательно из антрального отдела желудка, а при наличии выраженных изменений - из тела желудка — 2-4 кусочка. Непосредственно после получения биоптатов с одним кусочком ткани из антрального отдела проводился уреазный тест на *H. pylori* с помощью быстрого уреазного теста (Хелпил-тест, ООО «Ама», Санкт-Петербург). Значение pH желудочного сока измеряли в разведении 1:10 на pH-метре. Биохимический анализ пепсиногена-

пепсина в слизистой и желудочном соке проводили по методике с помощью фотопленок. После фиксации 96% спиртом 2 мазка окрашивали гематоксилином и эозином, а 2 других - азор-эозином по методу Лейшмана для выявления *H. pylori*. При цитологическом исследовании по специально разработанной количественной шкале оценивали наличие кишечной метаплазии, дисплазии эпителия, наличие лимфоцитов и плазматических клеток, обсемененность *H. pylori*. Исследование гистологических препаратов гастробиопсий проводилось при окрашивании их гематоксилином и эозином, при необходимости использовались специальные окраски. При гистологическом исследовании по визуально-аналоговой шкале согласно Сиднейской системе классификации гастрита оценивали наличие и характер кишечной метаплазии, степень лимфо-плазмоцитарной инфильтрации, степень лейкоцитарной инфильтрации, степень атрофии слизистой желудка. Подсчитывали также число поперечно-срезынных желудочных желез в поле зрения большого увеличения, оценивали пролиферативную активность эпителия путем подсчета числа митозов в 10 полях зрения, выявляли и количественно оценивали дисплазию слизистой оболочки желудка.

Проведено клиническое изучение БАД «Кламин». Тип исследования: открытое рандомизированное, фаза II. В основной группе 15 больных получали кламин по 2 таблетки 3 раза в день в течение 6 месяцев. В контрольной группе 15 больных не получали лечения.

Проведено клиническое изучение БАД «Феокаргага». Тип исследования: открытое рандомизированное, фаза II. В основной группе 26 больных получали феокарпин по 2 таблетки 3 раза в день в течение 6 месяцев. В контрольной группе 24 больных не получали лечения.

Проведено клиническое изучение БАД «Каринат». Тип исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное, фаза II. Каринат и плацебо назначали по 1 таблетке 2 раза в день после еды, перерыв между приемами не более 12 часов, курс приема 6 месяцев. В основной группе (каринат) было 34 больных, в контрольной (плацебо) - 32.

Итоговая оценка эффективности изучаемого средства у больных из групп риска рака молочной железы и желудка проводилась при суммации всех признаков. Итоговый результат расценивался как положительный при преобладании положительных оценок среди отдельно анализируемых патологических симптомов, нулевой - при преобладании оценок «без динамики», отрицательный - при преобладании оценок «ухудшение».

Статистическую обработку результатов экспериментальных и клинических исследований проводили общепринятыми статистическими методами с использованием критериев χ^2 , точного метода Фишера, t (Стьюдента). Математическую обработку результатов проводили на персональном компьютере IBM, с использованием программ Statistica, Mstat и Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ниже приводятся статистически достоверные цифры изменения показателей развития опухолей по сравнению с контрольными группами при воздействии веществ.

Изучение антиканцерогенной активности синтетических химических соединений

Витамины А, Е, С и Вг. Ретинол ацетат и α -токоферол ацетат не влияли на развитие опухолей нервной системы и почек, индуцированных ЭНМ у крыс. На модели канцерогенеза, индуцированного ЭЭНС у крыс, α -токоферол ацетат уменьшал частоту и множественность опухолей пищевода на 34,2 и 62,2%, рибофлавин - множественность опухолей преджелудка на 56,1%, ретинол ацетат и аскорбиновая кислота не влияли на развитие опухолей. Ретинол ацетат и α -токоферол ацетат уменьшали частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, соответственно на 21,5 и 31,3%, 21,7 и 32,8%, аскорбиновая кислота и рибофлавин не влияли на развитие данных опухолей, α -Токоферол ацетат снижал множественность опухолей легких, индуцированных уретаном у мышей, на 36,7%, ретинол ацетат не влиял на развитие данных опухолей. Антиканцерогенная эффективность изученных витаминов была невысокой. Вероятно, использование витаминов для профилактики рака более целесообразно в комбинациях.

Каротиноид β -каротин. Водорастворимый β -каротин не влиял на развитие опухолей молочной железы, индуцированных МНМ, пищевода и преджелудка, индуцированных МБНА, у крыс; но уменьшал частоту и множественность опухолей шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, на 18,9 и 46,3%. β -Каротин в масляном растворе на модели канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, уменьшал множественность опухолей толстой кишки на 44,6%, частоту новообразований не в органах-мишенях - на 21,6%. Липосомальный β -каротин на модели канцерогенеза, индуцированного уретаном у мышей, уменьшал частоту и множественность опухолей легких на 36,8 и 56,9%, и молочной железы - на 21,1 и 64,7%. Обнаруженная в интервенционных исследованиях способность β -каротина стимулировать развитие рака легкого у курильщиков [IARC, 1998] заставляет с осторожностью подходить к рекомендациям по его использованию. Необходимы дальнейшие исследования для формулирования показаний и противопоказаний по применению β -каротина.

Селенит натрия не влиял на развитие опухолей нервной системы и почек, пищевода и преджелудка, индуцированных соответственно ЭНМ и ЭЭНС у крыс; но уменьшал частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, на

23,5 и 47,9%; и множественность опухолей легких, индуцированных уретаном у мышей, - на 64,8%. Широкое применение селенита натрия для профилактики рака сдерживает маленькая терапевтическая широта [Whanger P.D., 2004]. По-видимому, более перспективно применение селенита натрия в комбинации с другими антиканцерогенами.

Соли глюкоаровой и глюкуроновой кислоты. Глюкоарат кальция уменьшал множественность опухолей пищевода, индуцированных ЭЭНС у крыс, на 44,3%, **глюкуронат калия** - частоту и множественность опухолей пищевода на 32 и 58,5%. Глюкоарат кальция и глюкуронат калия уменьшали частоту и множественность опухолей шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, соответственно на 20,4 и 35,7%; 30 и 53,6%. Антиканцерогенные механизмы производных глюкоаровой и глюкуроновой кислоты объясняются их способностью ингибировать активность β -глюкуронидазы [Hanausek M. et al., 2003]. Калий также обладает антиканцерогенным действием [Jansson B., 1996]. В сравнении с глюкоаратом кальция, глюкуронат калия имеет преимущества: более высокая антиканцерогенная активность, потенциальное отсутствие токсических свойств и противопоказаний, более простые методы химического синтеза, более высокая биодоступность.

Комбинация витаминов А, В, В₂, селенита натрия и глюкуроновой кислоты на модели канцерогенеза, индуцированного ЭЭНС у крыс, уменьшала частоту опухолей пищевода на 24,2%, частоту и множественность опухолей преджелудка - на 33,6 и 84,9%; на модели канцерогенеза, индуцированного МБНА у крыс, уменьшала множественность опухолей пищевода на 55,8%, частоту и множественность опухолей преджелудка - на 20,4 и 68,4%. Комбинация также уменьшала частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, на 37,4 и 77,1%. Антиканцерогенное действие комбинации было сильнее в сравнении с ретинолом ацетатом и рибофлавином на 49,6 и 35,7% ($p < 0,05$), α -токоферолом ацетатом, селенитом натрия и глюкуронатом калия - на 13,7, 9,3 и 9,8% ($p > 0,05$). Спектр антиканцерогенной активности комбинации был больше в сравнении с ретинолом ацетатом и селенитом натрия на 70,8 и 58,3% ($p < 0,05$), α -токоферолом ацетатом, рибофлавином и глюкуронатом калия - на 28,8, 50 и 16,6% ($p > 0,05$). Суточные дозы отдельных агентов в составе комбинации были в 5-10 раз меньше. Таким образом, выявлены суммирование или синергизм антиканцерогенного действия веществ в составе комбинации.

Комбинация р-каротина, витаминов Е и С, и порошка чеснока - БАД «Каринат» на модели канцерогенеза, индуцированного уретаном у мышей, уменьшала частоту и множественность опухолей легких на 29,7 и 45,4%, опухолей молочной железы - на 27,5 и 76,5%. Каринат уменьшал частоту и множественность опухолей шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, на 32,3 и 57,1%. Коэффициент ингибирования канцерогенеза и

спектр антиканцерогенной активности у карината был выше Р-каротина и α -токоферола ацетата соответственно на 12,2 и 50%, 11,4% и 45,5% ($p > 0,05$). Суточная доза Р-каротина в составе карината была меньше на 17%, токоферола - в 6 раз, аскорбиновой кислоты - в 33 раза. Можно предположить синергизм антиканцерогенного действия компонентов карината.

Ретиноид 13-цис-ретиноевая кислота уменьшала частоту и множественность опухолей молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, на 29,2 и 33,9%; частоту и множественность опухолей толстой кишки, индуцированных МНМ у крыс, - на 27,6 и 54,7%; частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, - на 36,1% и 64,3%; но увеличивала множественность опухолей пищевода, индуцированных МБНА у крыс, на 483,6%, а также частоту и множественность карцином пищевода - на 32,8 и 204,5%. Учитывая высокую токсичность 13-цис-ретиноевой кислоты [IARC, 1999], а также способность промотировать канцерогенез в пищеводе, ее использование для профилактики рака требует осторожности и дальнейшей разработки показаний и противопоказаний.

Нестероидные противовоспалительные средства ортофен и индометацин. При трансплацентарном канцерогенезе, индуцированном ЭНМ у крыс, ортофен снижал частоту и множественность опухолей головного мозга на 22,5 и 42,8%, спинного мозга - на 18,6 и 70,7%. Индометацин снижал частоту и множественность опухолей головного мозга - на 25,1 и 36,6%, спинного мозга - на 19,8 и 65,5%. Ортофен и индометацин уменьшали частоту опухолей молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, соответственно на 29 и 28,4%. На модели канцерогенеза, индуцированного ЭЭНС у крыс, ортофен уменьшал частоту и множественность опухолей пищевода на 31,8 и 62%, преджелудка - на 32,8 и 65,5%. Индометацин уменьшал частоту и множественность опухолей пищевода - на 24 и 61,7%, преджелудка - на 27,1 и 53,5%. Ортофен и индометацин уменьшали частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, соответственно на 30,5 и 44,8%; 27,2 и 40,3%. Ортофен и индометацин вызывали язвы желудочно-кишечного тракта примерно у 30% животных. Ортофен и индометацин - эффективные антиканцерогены, но ulcerогенность [IARC, 1997] сдерживает возможности их профилактического применения.

Комбинация ортофена и α -токоферола ацетата уменьшала частоту опухолей молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, на 26,9%; ожидаемого усиления антиканцерогенного действия не получилось. На модели канцерогенеза, индуцированного МБНА у крыс, комбинация уменьшала частоту и множественность карцином пищевода на 34,9 и 89,7%, папиллом пищевода - на 16,7 и 44%, частоту папиллом языка, глотки и преджелудка - на 30,6%. Множественность карцином пищевода при применении комбинации была меньше, чем при применении ортофена или токоферола соответственно на 80 и 76,4% ($p < 0,05$). В комбинации

токоферол существенно ослаблял ульцерогенное действие ортофена. Усиление антиканцерогенного действия и уменьшение токсичности делает перспективным применение комбинации ортофена и а-токоферола ацетата для профилактики рака.

Ингибитор синтеза полиаминов а-дифторметилорнитин на модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, уменьшал частоту и множественность опухолей периферических нервов на 18 и 55,4%. На модели канцерогенеза, индуцированного МБНА у крыс, α -дифторметилорнитин уменьшал множественность опухолей пищевода на 40,6%, частоту опухолей преджелудка - на 19,7%, частоту и множественность опухолей языка и глотки - на 27,4 и 72%. На модели радиационного канцерогенеза у крыс α -дифторметилорнитин уменьшал частоту и множественность опухолей: общую - на 20,9 и 29,1%, молочной железы - на 17,3 и 24,4%, других органов - на 19,1 и 66,7%. На модели канцерогенеза, индуцированного ДМБА у мышей, а-дифторметилорнитин уменьшал частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища на 21,8 и 31,3%, опухолей не в органах-мишенях - на 13,5 и 85%. α -Дифторметилорнитин - эффективный антиканцероген, но обладает токсическим действием [Meyskens F.L., Gerner E.W., 1999], что сдерживает его применение для профилактики рака.

Метилксантины теofilлин и пентоксифиллин. Теофилин на модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, уменьшал частоту и множественность опухолей: головного мозга - на 32,9 и 50%, периферических нервов - на 25,9 и 63,4%, почек - на 21,9 и 60,5%, множественность новообразований спинного мозга - на 37,1%. Теофилин и пентоксифиллин уменьшали частоту и множественность опухолей молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, соответственно на 31,6 и 51,5%, 44,5 и 77,8%; теофилин снижал также частоту и множественность опухолей не в органах-мишенях на 25,2 и 59,7%. Пентоксифиллин уменьшал частоту и множественность опухолей толстой кишки, индуцированных МНМ у крыс, на 25,7 и 33,9%. Теофилин уменьшал на 49,5% множественность опухолей пищевода, индуцированных ЭЭНС у крыс. Оба препарата не влияли на развитие опухолей шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей. Эффективное антиканцерогенное действие и низкая вероятность токсических эффектов делают теофилин и пентоксифиллин перспективными для профилактики рака. Механизмы антиканцерогенного действия метилксантинов связаны с влиянием на рецепторные белки циклического АМФ, которые присутствуют во всех тканях [Берштейн Л.М. и др., 1993], что позволяет предполагать возможность торможения развития опухолей различного гистогенеза.

Ингибитор протеаз ϵ -аминокапроновая кислота на модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, уменьшала частоту и множественность опухолей головного мозга на 20,5 и 37,9%, периферических нервов - на 16,9 и 48,8%, множественность опухолей почек -

на 44,7%. ϵ -Аминокапроновая кислота уменьшала частоту и множественность карцином и папиллом пищевода, индуцированных МБНА у крыс, соответственно на 26,1 и 66,7%, 17,4 и 29,2%. Токсичность ϵ -аминокапроновой кислоты [Duffy M.J., 2004] сдерживает ее применение для профилактики рака.

Фумаровая кислота на модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, уменьшала частоту и множественность опухолей головного мозга на 48 и 58,4%, множественность новообразований почек - на 44,7%. Фумаровая кислота также уменьшала на 40,6% множественность опухолей пищевода, индуцированных МБНА у крыс, но не влияла на развитие опухолей шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей. Учитывая потенциально низкую токсичность фумаровой кислоты [Акао М., Kuroda K., 1990], ее применение для профилактики рака представляется перспективным.

Фенольный антиоксидант фенозан тормозил спонтанный канцерогенез. Фенозан у самок крыс уменьшал частоту и множественность опухолей: общую на 30,6 и 73,3%, молочной железы - на 15,8 и 90%, гипофиза - на 17,5 и 63%, других органов - на 15,6 и 75%. Фенозан у самцов крыс уменьшал множественность опухолей гипофиза на 83,3%, кроветворной и лимфоидной ткани — на 83,3%. Фенозан у самок мышей уменьшал общую множественность опухолей на 48,5%, частоту и множественность новообразований легких - на 22,5 и 78,1%. Антиканцерогенные механизмы фенольных антиоксидантов связаны со способностью ингибировать перекисное окисление липидов и стабилизировать геном [Williams G.M. et al., 2002]. Высокая антиканцерогенная эффективность фенозана и низкая вероятность токсического действия [Бакумов П.А. и др., 2001] делают его перспективным для профилактики рака.

Изучение антиканцерогенной активности комплексных природных веществ

Пептидные биорегуляторы. На модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, тималин уменьшал частоту и множественность опухолей спинного мозга на 33 и 57,5%, множественность новообразований почек - на 37,5%. Эпиталамин уменьшал частоту и множественность опухолей спинного мозга на 27,9 и 49,3%, периферических нервов - на 14,8 и 33,3%, почек - на 24,6 и 70%. Кортексин и энцефалин уменьшали частоту и множественность опухолей головного мозга соответственно на 15,8 и 33,9%, 14,9 и 57,9%. Тимоген уменьшал частоту и множественность опухолей головного мозга на 18,3 и 27,9%, почек - на 26 и 57,9%. Тимоген также уменьшал на 41% множественность новообразований пищевода, индуцированных ЭНС у крыс. Тималип и эпиталамин уменьшали частоту и множественность карцином шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, соответственно на 24,3 и 35,8%, 25,8 и 38,8%; кортексин и энцефалин не влияли на развитие данных опу-

холей. Антиканцерогенные механизмы пептидных биорегуляторов связаны с их влиянием на иммунные реакции, гормональный баланс, процессы клеточной пролиферации и дифференцировки; они безопасны при длительном применении [Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н., 2003]. Однако, пептидные биорегуляторы проявляют свое действие при парэнтеральном введении, что сдерживает возможности их профилактического использования.

Отруби пшеницы на модели многоорганного канцерогенеза, вызываемого МНМ у крыс, снижали частоту и множественность опухолей молочной железы - на 40 и 60%, множественность опухолей толстой кишки - на 63,3%. Антиканцерогенное действие отрубей связано с их главным компонентом - пищевыми волокнами [James S.L. et al., 2003]. Отруби пшеницы могут быть полезными для снижения риска рака толстой кишки и молочной железы.

Биостимулятор торфяной уменьшал частоту и множественность опухолей молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, на 29,7 и 37,7%; опухолей легких, индуцированных МХ у крыс, - на 26,6 и 52,9%, но не влиял на канцерогенез шейки матки и влагалища, вызываемый ДМБА у мышей. Биостимулятор торфяной является перспективным для профилактики рака. Он выгодно отличается антиканцерогенным действием в отношении наиболее частых опухолей человека - молочной железы и легких, большими запасами доступного и дешевого сырья для его производства - торфа, простой методикой получения, возможностью стандартизации, отсутствием токсических свойств [Маякова Е.Ф. и др., 1987].

Концентрат ламинарии омыленный тормозил развитие опухолей различных локализаций и гистогенеза на 6 изученных моделях. КЛО уменьшал частоту и множественность опухолей: молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, на 33,5 и 53,3%; карцином шейки матки и влагалища, индуцированных МНМ и бензоилпероксидом у мышей, - на 28,7 и 47,5%; кожи, индуцированных БП у мышей, - на 29,8 и 44%; легких индуцированных уретаном у мышей, на 28,3 и 59,9%, опухолей не в органах-мишенях - на 21,1 и 62,7%; множественность опухолей толстой кишки, индуцированных МНМ у крыс, - на 49,6%; пищевода, индуцированных МБНА у крыс, - на 55,7%. КЛО содержит антиканцерогенные вещества трех групп: полиненасыщенные жирные кислоты ω -3 [Larsson S.C. et al., 2004], йод [Feldt-Rasmussen U., 2001], хлорофилл [Chernomorsky S. et al, 1999].

Экстракт ламинарии, содержащий йод, не влиял на канцерогенез молочной железы и толстой кишки, индуцированный МНМ у крыс. Вероятно, для проявления антиканцерогенного действия морепродуктов одного йода может быть недостаточно.

Экстракт фукусный на модели многоорганного канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, уменьшал общую частоту и множественность опухолей на 28,1 и 39,9%, молочной железы - на 27,4 и 51,2%, толстой кишки - на 28,3 и 45,2%. Антиканцерогенная активность экс-

тракта фукусного может быть связана с действием фукоидана [Запорожец Т.С. и др., 1995] и альгиновой кислоты [Подкорытова А.В. и др., 1998].

Рыбий жир «Полиен» на модели многоорганного канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, уменьшал частоту и множественность опухолей молочной железы на 25 и 77,9%, множественность опухолей толстой кишки - на 37,4%. Антиканцерогенное действие рыбьего жира определяют полиненасыщенные жирные кислоты ω -3.

Комплекс хвойный натуральный тормозил развитие опухолей различных локализаций и гистогенеза на 5 изученных моделях. КХН уменьшал множественность опухолей молочной железы и толстой кишки, индуцированных МНМ у крыс, соответственно на 41,1% и 49,6%; частоту и множественность опухолей шейки матки и влагалища, индуцированных ДМБА у мышей, - на 18,9 и 46,3%; кожи, индуцированных БП у мышей, - на 26,5 и 37,3%. На модели многоорганного канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, КХН уменьшал общую частоту и множественность опухолей на 19,6 и 33,6%; молочной железы - на 26,8 и 55%; толстой кишки - на 27,1 и 38%. В составе КХН четыре группы веществ имеют антиканцерогенную активность: хлорофилл [Chemomorsky S. et al, 1999], каротиноиды [IARC, 1998], витамин Е [Dutta A., Dutta S.K., 2003] и фитостерины [Awad A.B., Fink C.S., 2000].

Биотехнологические препараты *P. ginseng*. На модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, биоженъшень уменьшал частоту и множественность опухолей головного мозга на 23,7 и 48,2%, множественность опухолей спинного мозга - на 52,5%. Панаксел и панаксел-5 снижали множественность опухолей головного мозга соответственно на 39,9 и 30,6%; панаксел также уменьшал множественность опухолей почек на 55,6%. На модели канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, биоженъшень уменьшал частоту и множественность опухолей молочной железы на 43,3 и 62,2%; панаксел - на 47 и 60,3%; панаксел-5 - множественность на 33,3%. Все 3 препарата также уменьшали частоту опухолей почек соответственно на 18,8, 18,4 и 18,5%. На модели радиационного канцерогенеза у крыс биоженъшень снижал частоту и множественность опухолей: общую - на 24,6% и 58,9%, молочной железы - на 23 и 50%, эндокринных и репродуктивных органов - на 20,9 и 82%. Биоженъшень, панаксел и панаксел-5 не влияли на канцерогенез шейки матки и влагалища, индуцированный ДМБА у мышей. Используемые для производства панаксела и панаксела-5 органические соединения германия обладают иммуностимулирующим и антиканцерогенным действием [Лукевиц Э.Я. и др., 1990]. Однако, антиканцерогенное действие биоженъшеня было даже более сильным, чем у германий-селективных препаратов *P. ginseng*. Главными действующими веществами *P. ginseng* являются тритерпеновые гликозиды - гинзенозиды, которые и определяют антиканцерогенную активность [Yun T.K., 2003].

Экстракты *E. senticosus* и *R. cartamoides*. На модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, *E. senticosus* уменьшал множественность опухолей головного и спинного мозга соответственно на 36,3 и 34,4%; *R. cartamoides* - частоту и множественность новообразований головного мозга - на 22,2 и 44,4%. *E. senticosus* уменьшал множественность опухолей толстой кишки, индуцированных МНМ у крыс, на 37,4%; *R. cartamoides* не влиял на развитие данных опухолей. На модели радиационного канцерогенеза у крыс *E. senticosus* уменьшал общую частоту и множественность опухолей на 17,5 и 26,4%. *E. senticosus* и *R. cartamoides* не влияли на канцерогенез шейки матки и влагалища, индуцированный ДМБА у мышей. Как и *P. ginseng*, *E. senticosus* и *R. cartamoides* принадлежат к группе растений фитоадаптогенов, их главные действующие вещества структурно похожи на гинзенозиды. *E. senticosus* содержит гликозиды элеутерозиды, *R. cartamoides* - стероиды фитоэклизоны [Яременко КВ., 1990], которые, вероятно, определяют антиканцерогенное действие растений.

Экстракты *F. ulmaria*, *B. pendula*, *U. dioica*, *P. major* и *G. glabra*. На модели канцерогенеза, индуцированного ЭНМ у крыс, *F. ulmaria* уменьшала частоту и множественность опухолей головного мозга соответственно на 31,1 и 48,3%, спинного мозга - на 20,8 и 74,1%; *P. major* - множественность опухолей головного мозга на 23,8%; *B. pendula* - частоту и множественность новообразований головного мозга на 23,4 и 41,5%; *U. dioica* - множественность новообразований почек на 22,4 и 60,9%, *G. glabra* - множественность опухолей головного и спинного мозга на 38 и 40,8%. На модели канцерогенеза, индуцированного интрамаммарными инъекциями МНМ у крыс, *F. ulmaria*, *G. glabra* и *U. dioica* уменьшали множественность опухолей молочной железы соответственно на 29,3, 28,1 и 29,9%. *B. pendula* и *P. major* не влияли на показатели развития опухолей молочной железы. *G. glabra* также уменьшала частоту и множественность опухолей не в органах-мишенях на 34 и 56,2%. На модели канцерогенеза, индуцированного интравектальными инсталляциями МНМ у крыс, *F. ulmaria* и *B. pendula* уменьшали множественность новообразований толстой кишки соответственно на 27,5 и 24,9%; *G. glabra* - частоту и множественность опухолей толстой кишки на 27,9 и 60,8%. *U. dioica* и *P. major* не влияли на развитие опухолей толстой кишки. *G. glabra* также уменьшала множественность опухолей не в органах-мишенях на 42,6%. *F. ulmaria* снижала общую множественность опухолей, индуцированных ионизирующей радиацией у крыс, на 21,6%, частоту и множественность новообразований молочной железы - на 18,1 и 37,8%. *P. major* не влиял на радиационный канцерогенез. Все 5 лекарственных растений не влияли достоверно на канцерогенез шейки матки и влагалища, индуцированный ДМБА у мышей. Антиканцерогенное действие *F. ulmaria* могут обуславливать содержащиеся в растении флавоноиды и производные салициловой кислоты [Барнаулов О.Д. и др., 1977], *B. pendula* - бе-

тулин и другие производные бетулиновой кислоты, *U. dioica* - хлорофилл и каротиноиды, *P. major* - иридоидные гликозиды и терпеновые соединения, *G. glabra* - глицирризин и глицирризиновая кислота [Соколов С.Я., 2000].

Все изученные комплексные природные вещества потенциально не имеют значимых токсических свойств, не проявляли токсического действия в проведенных экспериментах, что выгодно отличает их от синтетических химических соединений.

Разработка и изучение средств, содержащих антиканцерогенные вещества

На основе КЛО созданы средства: «Мамоклам», зарегистрированный в Минздраве РФ в качестве лекарственного препарата, а также «Кламин» и «Альгиклам», зарегистрированные в качестве БАД. Состав лекарственного препарата «Мамоклам» на одну таблетку: КЛАМ (ФСП 42-0396253402) - 0,1 г (в пересчете на сухое вещество), вспомогательных веществ - до получения ядра массой 0,65 г, вспомогательных веществ - до получения оболочки массой не более 7% от массы ядра. Субстанция «Клам» представляет из себя КЛО, получаемый из *Laminaria saccharina* (L). Lam. или *L. japonica* Aresch. Состав БАД «Кламин» на одну таблетку: КЛО - не менее 0,1 г, вспомогательных веществ - до получения ядра массой 0,65 или 0,325 г, вспомогательных веществ - до получения оболочки массой не более 7% от массы ядра. Состав БАД «Альгиклам» на одну таблетку: КЛО - не менее 0,12 г, альгинат кальция - не менее 0,16 г, вспомогательных веществ - до получения ядра массой 0,65 г, вспомогательных веществ - до получения оболочки массой не более 7% от массы ядра. На основе КХН создан и зарегистрирован в качестве БАД «Феокарпин». Состав БАД «Феокарпин» на одну таблетку: КХН - не менее 0,1 г, вспомогательных веществ - до получения ядра массой 0,64 г, вспомогательных веществ - до получения оболочки массой не более 7% от массы ядра.

Проведено полное доклиническое изучение лекарственного средства «Мамоклам» и субстанции «Клам» в соответствии с методическими указаниями Фармакологического комитета Минздрава РФ. Установлено, что мамоклам и клам не имеют общей и специфической токсичности. Изучена острая и хроническая токсичность БАД «Феокарпин» на грызунах. Установлено, что феокарпин не обладает острой и хронической токсичностью.

В экспериментах по изучению антиканцерогенной активности мамоклам уменьшал частоту и множественность опухолей молочной железы, индуцированных МНМ у крыс, на 28,8 и 49,5%. На модели многоорганного канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, кламин уменьшал общую множественность опухолей на 39,1%, частоту и множественность новообразований молочной железы - на 34,5 и 74%, множественность новообразований толстой кишки - на 45,8%. Альгиклам уменьшал общую множественность опухолей на 49,3%, часто-

ту и множественность новообразований молочной железы - на 35,3 и 79%, множественность новообразований толстой кишки - на 41,2%, частоту новообразований не в органах-мишенях - на 30,4%. Более выраженное антиканцерогенное действие альгиклама по сравнению с кламином можно объяснить дополнительными эффектами альгината кальция. Феокарпин на модели многоорганного канцерогенеза, индуцированного МНМ у крыс, уменьшал общую множественность опухолей на 52,7%, частоту и множественность опухолей молочной железы - на 36,2 и 73,3%, частоту опухолей толстой кишки - на 29,7%. На модели канцерогенеза, индуцированного уретаном у мышей, феокарпин уменьшал частоту и множественность опухолей легких на 35 и 61,6%, а также множественность опухолей не в органах-мишенях - на 51%. Таким образом, действующие комплексы в составе таблеток «Мамоклам», «Кламин», «Альгиклам» и «Феокарпин», сохраняют свою антиканцерогенную активность.

Из синтетических химических соединений самое сильное антиканцерогенное действие было у фенозана. Коэффициент ингибирования был выраженным у 12 соединений, умеренным - у 4, слабым - у 4 (рис. 1).

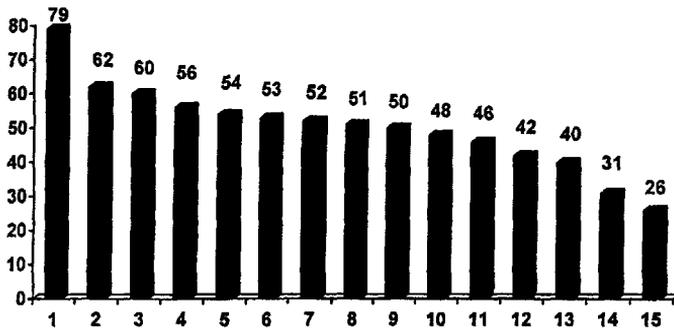


Рисунок 1. Коэффициент ингибирования канцерогенеза у синтетических химических соединений. По оси абсцисс: 1 - фенозан; 2 - комбинация РТРСГ; 3 - каринат; 4 - селенит натрия, глюкоронат калия, пентоксифиллин; 5 - а-токоферол ацетат; 6 - Р-каротин; 7 - ортофен; 8 - 13-цис-ретиноевая кислота, сс-дифторметилорнитин, теофиллин (коэффициент выраженный); 9 - ортофен + а-токоферол ацетат; 10 - фумаровая кислота; 11 - индометацин; 12 - тимоген (умеренный); 13 - рибофлавин, глюкарат кальция; 14 - ретинол ацетат; 15 - ε-аминокапроновая кислота (слабый). По оси ординат: ингибирование канцерогенеза в %. Уменьшение показателей развития опухолей для 1-15 по сравнению с контролем статистически достоверно, $p < 0,05-0,001$.

Спектр антиканцерогенной активности был выраженным у 11 соединений, умеренным - у 5, слабым - у 4 (рис. 2).

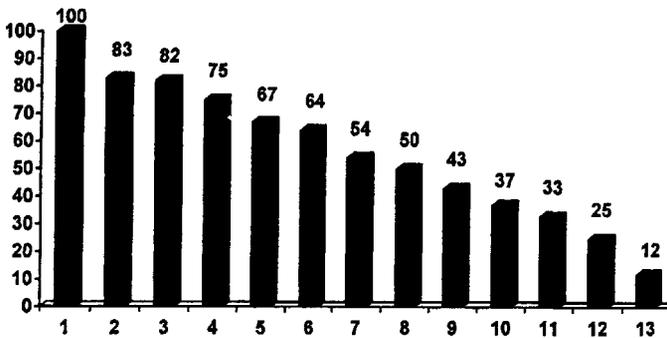


Рисунок 2. Спектр антиканцерогенной активности синтетических химических соединений. По оси абсцисс: 1 - каринат, комбинация ортофен + а-токоферол ацетат; 2 - комбинация РТРСГ; 3 - ортофен; 4 - индометацин, теофиллин; 5 - глюкрат кальция, глюкуронат калия, пентоксифиллин, е-аминокапроновая кислота; 6 - сс-диформетилорнитин (спектр выраженный); 7 - а-токоферол ацетат; 8 - Р-каротин, 13-цис-ретиноевая кислота, тимоген; 9 - фенозан (умеренный); 10 - фумаровая кислота; 11 - рибофлавин; 12 - селенит натрия; 13 - ретинол ацетат (слабый). По оси ординат: % от изученных органов-мишеней, в которых соединение статистически достоверно ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с контролем тормозило развитие опухолей.

Из комплексных природных веществ самое сильное антиканцерогенное действие было у биоженъшена. Коэффициент ингибирования был выраженным у 8 веществ, умеренным - у 12, слабым - у 4 (рис. 3).

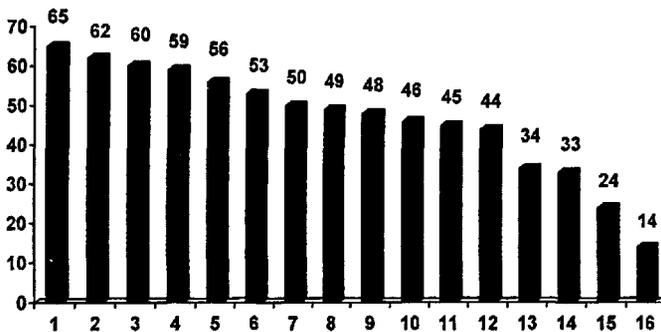


Рисунок 3. Коэффициент ингибирования канцерогенеза у комплексных природных веществ. По оси абсцисс: 1 - биоженъшенъ; 2 - отруби пшеницы; 3 - кламин; 4 - феокарпин; 5 - панаксел; 6 - КЛО, мамоклам; 7 - альгиклам (коэффициент выраженный); 8 - панаксел-5; 9 - эпیتالамин, экстракт фукусный, рыбий жир «Полиен»; 10 - *F. ulmaria*; 11 - биостимулятор торфяной; 12 - тималин, КХН, *E. senticosus*, *R. cartamoides*, *U. dioica*, *G. glabra* (умерен-

ный); 13 - кортексин; 14 - *V. pendula*; 15 - *P. major*; 16 - энцефалин (слабый). По оси ординат: ингибирование канцерогенеза в %. Уменьшение показателей развития опухолей для 1-16 по сравнению с контролем статистически достоверно, $p < 0,05-0,001$.

Спектр антиканцерогенной активности был выраженным у 10 веществ, умеренным - у 5, слабым - у 9 (рис. 4).

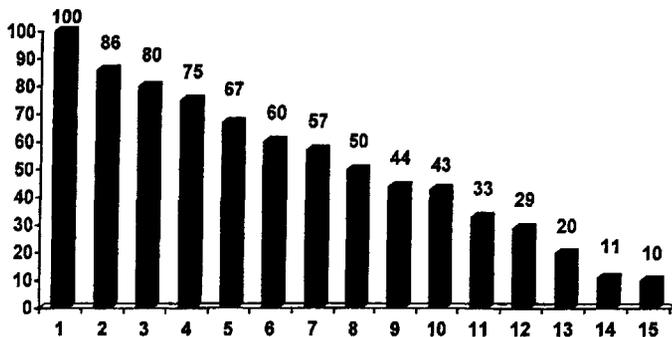


Рисунок 4. Спектр антиканцерогенной активности комплексных природных веществ. По оси абсцисс: 1 - КЛО, мамоклам, альгиклам; 2 - КХН; 3 - эпителиамин; 4 - феокаршш; 5 - отруби пшеницы, кламин; 6 - тималин, биоженьшень (спектр выраженный); 7 - панаксел, *G. glabra*; 8 - *F. ulmaria*; 9 - *E. senticosus*; 10 - панаксел-5 (умеренный); 11 - биостимулятор торфяной, экстракт фукусный, рыбий жир «Полиен»; 12 - *V. pendula*, *U. dioica*; 13 - кортексин, энцефалин; 14 - *R. cartamooides*; 15 - *P. major* (слабый). По оси ординат: % от изученных органов-мишеней, в которых вещество статистически достоверно ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с контролем тормозило развитие опухолей.

Средние коэффициент ингибирования канцерогенеза и спектр антиканцерогенной активности для всех изученных синтетических химических соединений составили соответственно $50,2 \pm 2,5$ и $60,1 \pm 5,2\%$, комплексных природных веществ - $46,3 \pm 2,4$ и $52,7 \pm 5,7\%$, разница статистически недостоверна. Таким образом, в целом природные вещества не уступали по своей антиканцерогенной эффективности синтетическим соединениям.

Перспективность вещества для возможного применения с целью профилактики рака определяется выраженностью и широтой его антиканцерогенного действия, токсическими свойствами. Из синтетических соединений наиболее выраженное антиканцерогенное действие и при этом широкий спектр антиканцерогенной активности были у фенозана, комбинации РТРСГ, глюкуроната калия и теофиллина (рис. 1 и 2). Из природных веществ наиболее выраженное антиканцерогенное действие и при этом наиболее широкий спектр антиканцерогенной активности были у КЛО, КХН, биоженьшеня, а также у таблетированных средств, содержащих КЛО и КХН - мамоклама, кламина, альгиклама, феокарпина (рис. 3 и 4). С уче-

том потенциально низкой токсичности данные вещества являются наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве онкопрофилактических средств.

КЛО и КХН выбраны для дальнейшего изучения и внедрения в качестве онкопрофилактических средств. Коэффициент ингибирования (рис. 1 и 3) у КЛО был такой же, как у известных антиканцерогенов селенита натрия, β -каротина, 13-цис-ретиноевой кислоты, адиформетилорнитина; у КХН - меньше селенита натрия на 22% ($p < 0,05$), Р-каротина, 13-цис-ретиноевой кислоты, адиформетилорнитина - на 14-18% ($p > 0,05$). Однако, спектр антиканцерогенной активности (рис. 2 и 4) у КЛО и КХН был выше в сравнении с селенитом натрия соответственно на 75 и 61% ($p < 0,05$), в сравнении с другими антиканцерогенами - на 22-50% ($p > 0,05$). КЛО и КХН выгодно отличаются отсутствием токсических свойств.

Предварительное клиническое изучение средств, содержащих антиканцерогенные вещества, у больных из группы риска рака молочной железы

В настоящее время выявлены генетические, репродуктивные, гормональные, обменные, экзогенные факторы риска рака молочной железы [Семиглазов В.Ф. и др., 2001]. Вопрос отношения мастопатии к раку молочной железы является противоречивым. По данным разных авторов фиброзно-кистозная мастопатия может повышать риск рака молочной железы в 1,5-2 раза или вовсе не влиять на него [IARC, 2002].

У 133 пациенток позднего репродуктивного возраста из группы риска рака молочной железы проведено предварительное клиническое изучение лекарственного препарата «Мамоклам», БАД «Кламин» и «Каринат». Всем больным на основании клинического, эхографического и маммографического обследования молочных желез был поставлен основной диагноз - диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. У всех пациенток были и другие факторы риска рака молочной железы, как правило, несколько у одной больной.

Клинические испытания лекарственного средства «Мамоклам» проведены у 33 больных. Характеристика больных: средний возраст - $42,5 \pm 1,1$ лет, рак молочной железы у кровных родственников - у 6 (18,2%), отсутствие родов - 8 (24,2%), поздние первые роды - 3 (9,1%), не кормили грудью - 15 (45,5%), аборт - 24 (72,7%), секторальная резекция молочной железы - 4 (12,1%), нарушения менструального цикла в анамнезе - 6 (18,2%), фибромиома матки - 5 (15,2%), аднексит - 7 (21,2%), киста яичников - 2 (6,1%), бесплодие - 3 (9,1%), эндометриоз - 3 (9,1%), ожирение - 8 (24,2%), масталгия - 32 (97%), синдром предменструального напряжения - 33 (100%), дисменорея - 15 (54,5%), альгоменорея - 17 (51,5%), фиброаденоматоз молочных желез при пальпации - 33 (100%), болезненность при пальпации - 17 (51,5%), кисты в молочных железах - 21 (63,6%), дуктэктазия - 10 (30,3%), фиброаденома - 3 (9,1%).

Мамоклам проявил выраженный лечебный эффект у больных с фиброзно-кистозной мастопатией: существенно ослаблял проявления масталгии, синдрома предменструального напряжения, дисменореи и альгоменореи, ослаблял пальпаторные признаки фиброаденоматоза и болезненность при пальпации молочных желез, вызывал регрессию кист в молочных железах (табл. 3). У единичных больных мамоклам приводил к уменьшению диаметра расширенных млечных протоков и плотности фиброаденоматозных изменений.

Таблица 3. Влияние мамоклама на патологические проявления у 33 больных фиброзно-кистозной мастопатией

Показатели	До лечения	После лечения
Масталгия	32 (97%)	2 (6,1%)*
Синдром предменструального напряжения	33 (100%)	2 (6,1%)*
Дисменорея	18(54,5%)	5(15,2%)*
Альгоменорея	17(51,5%)	3 (9,1%)*
Пальпаторные признаки фиброаденоматоза	33 (100%)	5(15,2%)*
Болезненность при пальпации	17(51,5%)	5(15,2%)*
Кисты в молочных железах при эхографии	21 (63,6%)	6(18,2%)*
Улучшение по итоговой оценке		31 (93,9%)

* Для таблиц 3-8 разница с контролем статистически достоверна, $p < 0,05 - 0,001$.

Клиническое изучение БАД «Кламин» проведено у 34 больных. Характеристика больных: средний возраст - $40,2 \pm 1,2$ лет, рак молочной железы у кровных родственников - у 5 (14,7%), раннее менархе - 6 (17,6%), отсутствие родов - 5 (14,7%), поздние первые роды - 4 (11,8%), не кормили грудью - 6 (17,6%), аборт - 26 (76,5%), секторальная резекция молочной железы - 5 (14,7%), нарушения менструального цикла в анамнезе - 11 (32,4%), фибромиома матки - 9 (26,5%), аднексит - 6 (17,6%), ожирение - 8 (47,1%), масталгия - 31 (91,2%), синдром предменструального напряжения - 34 (100%), дисменорея - 24 (70,6%), альгоменорея - 28 (82,4%), фиброаденоматоз молочных желез при пальпации - 34 (100%), болезненность при пальпации - 23 (67,6%), кисты в молочных железах - 27 (79,4%). Основная и контрольная группы были сравнимы по всем проанализированным параметрам.

Кламин приводил к уменьшению клинических симптомов мастопатии и дисальгоменореи, ослаблял пальпаторные признаки фиброаденоматоза и болезненность при пальпации молочных желез, вызывал регрессию кист в молочных железах, стимулировал выработку тиреоидных гормонов (табл. 4). У одной больной при цитологических анализах наблюдали полный лечебный эффект на гиперпролиферирующий эпителий выстилки кисты молочной железы.

Таблица 4. Влияние кламина на патологические проявления у больных из группы риска рака молочной железы

Показатели	Улучшение патологических симптомов	
	Кламин 18 больных	Контроль 16 больных
Масталгия	14 (77,8%)*	3 (18,7%)
Синдром предменструального напряжения	14 (77,8%)*	3(18,7%)
Дисменорея	10 (55,6%)*	1 (6,2%)
Альгоменорея	14 (77,8%)*	2 (12,5%)
Пальпаторные признаки фиброаденоматоза	13 (72,2%)*	2 (12,5%)
Болезненность при пальпации молочных желез	12(66,7%)*	2 (12,5%)
Эхографические симптомы	11(61,1%)*	4 (25%)
Повышение Т3 и Т4 в крови	9 (50%)*	3(18,7%)
Улучшение по итоговой оценке	14 (77,8%)*	3(18,7%)

Клиническое изучение БАД «Каринат» проведено у 66 больных. Характеристика больных: средний возраст - $41,3 \pm 1,2$ лет, рак молочной железы у кровных родственников - у 4 (6,1%), раннее менархе - 7 (10,6%), отсутствие родов - 11 (16,7%), бесплодие - 3 (4,5%), поздние первые роды - 7 (10,6%), не кормили грудью - 18 (27,3%), аборты - 55 (83,3%), секторальная резекция молочной железы -10 (15,2%), нарушения менструального цикла в анамнезе - 27 (40,9%), фибромиома матки -18 (27,3%), аднексит - 16 (24,2%), киста яичников - 8 (12,1%), ожирение - 19 (28,8%), узловой и диффузный зоб, гипотиреоз - 6 (9,1%), масталгия - 56 (84,8%), синдром предменструального напряжения - 59 (89,4%), дисменорея - 50 (75,8%), альгоменорея - 42 (63,6%), фиброаденоматоз молочных желез при пальпации - 66 (100%), болезненность при пальпации - 54 (81,8%), кисты в молочных железах - 26 (39,4%), дуктэктазия - 8 (12,1%), фиброаденома - 3 (4,5%). Основная и контрольная группы были сравнимы по всем проанализированным параметрам.

Каринат ослаблял проявления масталгии, синдром предменструального напряжения, уменьшал проявления дисальгоменореи, вызывал регрессию пальпаторных признаков фиброаденоматоза, снижал болезненность при пальпации молочных желез (табл. 5).

Таблица 5. Влияние карината на патологические проявления у больных из группы риска рака молочной железы

Показатели	Улучшение патологических симптомов	
	Каринат 33 больных	Плацебо 33 больных

Масталгия	22 (66,7%)'	11(33,3%)
Синдром предменструального напряжения	23 (69,7%)'	14 (42,4%)
Дисменорея	16 (48,5%)*	7(21,2%)
Альгоменорея	15 (45,5%)*	8 (24,2%)
Пальпаторные признаки фиброаденоматоза	22 (66,7%)*	12 (36,4%)
Болезненность при пальпации молочных желез	19(57,6%)'	9 (27,3%)
Улучшение по итоговой оценке	25 (75,8%)*	10(30,3%)

Таким образом, лекарственный препарат «Мамоклам», БАД «Кламин» и «Каринат» нормализовали различные патологические сдвиги у больных из группы риска рака молочной железы. Группа с плацебо была только при изучении карината. Но если условно сравнить эффективность и других изученных средств, то мамоклам превышал положительное действие плацебо на 63,6, кламин - на 47,5, каринат - на 45,5% ($p < 0,01-0,001$). Мамоклам, кламин и каринат не проявляли клинически значимой токсичности.

Предварительное клиническое изучение средств, содержащих антиканцерогенные вещества, у больных из группы риска рака желудка

К предраковым состояниям желудка относят хронический атрофический гастрит, аденоматозные полипы, к предраковым изменениям - кишечную метаплазию и дисплазию эпителия слизистой оболочки; инфекция *Helicobacter pylori* признана ВОЗ канцерогеном первой группы для рака желудка [Аруин Л.И. и др., 1998, IARC, 2004].

У 166 больных, женщин и мужчин возрастом от 31 до 78 лет, из группы риска рака желудка проведено предварительное клиническое изучение БАД «Кламин», «Феокарпин» и «Каринат». Всем больным был поставлен основной диагноз - атрофический гастрит. Основные и контрольные группы были сравнимы по всем проанализированным параметрам.

Изучение БАД «Кламин» проведено у 30 больных. Характеристика больных: женщины - 27, мужчины - 3, средний возраст - $51,8 \pm 3$ лет, полипы желудка - у 5 (16,7%), секреторная недостаточность - 30 (100%), атрофия - 30 (100%); кишечная метаплазия - 6 (20%), дисплазия - 4 (13,3%), имфо-плазмочитарная инфильтрация слизистой желудка - 30 (100%).

Кламин вызывал регрессию симптомов диспепсии, эндоскопических признаков хронического гастрита, повышал кислотность и уровень пепсиногена-пепсина в желудочном соке и слизистой оболочке желудка, приводил к регрессии кишечной метаплазии и дисплазии (табл. 6). У больных контрольной группы после полугодового наблюдения не отмечалось существенного улучшения данных показателей, а в ряде случаев наблюдалось их ухудшение в результате прогрессирования хронического гастрита.

Таблица 6. Влияние кламина на патологические проявления у больных из группы риска рака желудка

Показатели	Улучшение патологических симптомов	
	Кламин 15 больных	Контроль 15 больных
Клиническая симптоматика диспепсии	14 (93,3%)*	2(13,3%)
Фиброгастроскопическая картина	11(73,3%)*	2(13,3%)
Кислотность желудочного сока	5 из 10 (50%)	1 из 9 (11,1%)
Активность пепсина желудочного сока	8 из 13 (61,5%)*	1 из 12 (8,3%)
Активность пепсина слизистой желудка	8 из 13 (61,5%)*	1 из 12 (8,3%)
Кишечная метаплазия и дисплазия	6 из 12 (50%)*	0 из 14
Улучшение по итоговой оценке	13 (86,7%)*	1 (6,7%)

Изучение БАД «Феокарпин» проведено у 50 больных. Характеристика больных: женщины - 37, мужчины - 13, средний возраст - $60,3 \pm 2,3$ лет, полипы желудка - у 14 (28%), инфекция *H. pylori* - 27 (54%), секреторная недостаточность - 50 (100%), атрофия - 50 (100%), кишечная метаплазия - 33 (66%), дисплазия - 6 (12%), лимфо-плазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки желудка - 49 (98%).

Феокарпин вызывал регрессию симптомов диспепсии, эндоскопических признаков хронического гастрита, подавлял инфекцию *H. pylori*, повышал уровень пепсиногена-пепсина в желудочном соке, уменьшал степень лимфо-плазмоцитарной инфильтрации в слизистой оболочке желудка (табл. 7). У контрольных больных после полугодичного наблюдения не отмечалось существенного улучшения данных показателей, а в ряде случаев наблюдалось их ухудшение в результате прогрессирования хронического гастрита.

Таблица 7. Влияние феокарпина на патологические проявления у больных из группы риска рака желудка

Показатели	Улучшение патологических симптомов	
	Феокарпин 26 больных	Контроль 24 больных
Клиническая симптоматика диспепсии	24 (92,3%)*	3 (12,5%)
Фиброгастроскопическая картина	24 (92,3%)*	4(16,7%)
Излечение инфекции <i>H. pylori</i>	8 из 14 (57,1%)*	2 из 13 (15,4%)
Кислотность желудочного сока	8 (30,8%)	4(16,7%)
Активность пепсина желудочного сока	15 (57,7%)*	7 (29,2%)
Лимфо-плазмоцитарная инфильтрация	14 (53,8%)*	5 (20,8%)
Улучшение по итоговой оценке	21 (80,8%)*	6 (25%)



Изучение БАД «Каринат» проведено у 66 больных. Характеристика больных: женщины - 50, мужчины - 16, средний возраст - $58,9 \pm 1,2$ лет, полипы желудка - у 21 (31,8%), инфекция *H. pylori* - 26 (39,4%), секреторная недостаточность - 61 (92,4%), атрофия - 66 (100%), кишечная метаплазия - 57 (86,4%), дисплазия - 5 (7,6%), лимфо-плазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки желудка - 66 (100%).

Каринат ослаблял симптомы диспепсии, вызывал регрессию эндоскопических признаков хронического гастрита, подавлял инфекцию *H. pylori*, увеличивал активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке, уменьшал проявления кишечной метаплазии и подавлял пролиферативную активность клеток эпителия слизистой оболочки желудка (табл. 8).

Таблица 8. Влияние карината на патологические проявления у больных из группы риска рака желудка

Показатели	Улучшение патологических симптомов	
	Каринат 34 больных	Плацебо 32 больных
Клиническая симптоматика диспепсии	30 (88,2%)*	9 (28,1%)
Фиброгастроскопическая картина	21 (61,8%)*	4 (12,5%)
Излечение инфекции <i>H. pylori</i>	7 из 13 (53,8%)*	2 из 16(12,5%)
Кислотность желудочного сока	22 (64,7%)	16 (50%)
Активность пепсина желудочного сока	30 (88,2%)*	22 (68,7%)
Кишечная метаплазия	16(47,1%)*	6(18,8%)
Пролиферативная активность эпителия	23 (67,6%)	17(53,1%)
Улучшение по итоговой оценке	29 (85,3%)*	18 (56,2%)

Таким образом, БАД «Кламин», «Феокарпин» и «Каринат» нормализовали различные патологические сдвиги у больных из группы риска рака желудка. Группа с плацебо была только при изучении карината. Но если условно сравнить эффективность и других изученных средств, то кламин превышал положительное действие плацебо на 30,5, феокарпин - на 24,6, каринат - на 29,1% ($p < 0,05-0,01$). У больных, принимавших кламин, феокарпин или каринат, не зарегистрировано проявлений клинически значимой токсичности.

В целом, лекарственный препарат «Мамоклам», БАД «Кламин», «Феокарпин» и «Каринат», содержащие эффективные и безопасные антиканцерогенные вещества, могут быть полезными для применения у больных из групп повышенного онкологического риска и перспективными для дальнейшего изучения в качестве средств для профилактики рака.

ВЫВОДЫ

1. Разработка средств для профилактики рака является сложным и длительным процессом, который должен проходить следующие этапы: доклиническое изучение антиканцерогенной активности на моделях опухолей различных органов и оценка возможных токсических свойств, предварительное клиническое изучение эффективности и безопасности у относительно небольшого числа пациентов из групп повышенного риска злокачественных опухолей, итоговое клиническое изучение на больших контингентах пациентов с оценкой онкологической заболеваемости и смертности. Перспективными для профилактики рака являются вещества, обладающие выраженным антиканцерогенным действием на широком спектре экспериментальных моделей опухолей, не имеющие токсических свойств, показавшие эффективность и безопасность в предварительных клинических исследованиях.

2. Предложен комплекс из 10 экспериментальных моделей у лабораторных животных для изучения антиканцерогенных веществ: опухоли нервной системы, почек, молочной железы, толстой кишки, пищевода, шейки матки и влагалища, кожи, легких, индуцированные химическими канцерогенами; опухоли молочной железы, эндокринной и репродуктивной системы и других органов, индуцированные у-облучением; спонтанные опухоли молочной железы, гипофиза, кроветворной и лимфоидной ткани, легких и других органов. Комплекс позволяет на моделях опухолей различных локализаций и гистогенеза оценивать выраженность и спектр антиканцерогенного действия различных веществ.

3. На моделях канцерогенеза из предложенного комплекса проведено экспериментальное изучение антиканцерогенной активности 46 веществ различных групп: 18 синтетических химических соединений, 3 комбинаций антиканцерогенных агентов, 25 комплексных природных веществ. Тестируемые вещества вводили в фазу промоции канцерогенеза, что более целесообразно с точки зрения практических возможностей профилактики рака. Для каждого вещества рассчитывали коэффициент ингибирования канцерогенеза - среднюю арифметическую величину статистически достоверных процентов ингибирования отдельных локализаций опухолей, и спектр антиканцерогенной активности - процент органов-мишеней, в которых вещество статистически достоверно тормозило канцерогенез, что позволяет отобрать наиболее эффективные антиканцерогены.

4. Из синтетических соединений канцерогенез в различных органах тормозили витамины А, Е, и В₃; каротиноид β-каротин; селенит натрия; соли глюкозаровой и глюкуроновой кислоты - глюкорат кальция и глюкуронат калия; ретиноид 13-цис-ретиноевая кислота; нестероидные противовоспалительные средства ортофен и индометацин; ингибитор синтеза полиаминов α-диформетилорнитин; метилксантины теofilлин и пентоксифиллин; ингибитор протеаз е-

аминокапроновая кислота; фумаровая кислота; фенольный антиоксидант фенозан; дипептид тимоген. Синтетические соединения статистически достоверно по сравнению с контролем уменьшали частоту опухолей на 13,5-48%, множественность опухолей - на 31,3-90%.

5. Из природных веществ канцерогенез в различных органах тормозили пептидные биорегуляторы тималин, эпиталамин, кортексин и энцефалин; полисахариды отруби пшеницы и биостимулятор торфяной; морепродукты концентрат ламинарии омыленный (КЛО), экстракт фукусный и рыбий жир «Полнен»; комплекс хвойный натуральный (КХН); биотехнологические препараты из корня *Panax ginseng* - биоженъшень, панаксел, панаксел-5; водно-спиртовые экстракты лекарственных растений - корень *Eleutherococcus senticosus* и *Rhaponiticum sartamoides*; водные экстракты лекарственных растений - цветки *Filipendula ulmaria*, лист *Betula pendula*, лист *Urtica dioica*, лист *Plantago major* и корень *Glycyrrhiza glabra*. Природные вещества статистически достоверно по сравнению с контролем уменьшали частоту опухолей на 14,8-40%, множественность опухолей - на 24,9-77,9%.

6. Антиканцерогенное действие не является уникальным эффектом какой-то определенной группы агентов, а выявляется у довольно широкого ряда синтетических и природных веществ с различными механизмами действия. Введение веществ в период промоции не позволяет добиться полного 100% торможения канцерогенеза. У синтетических соединений и природных веществ средний коэффициент ингибирования канцерогенеза составил соответственно $50,2 \pm 2,5$ и $46,3 \pm 2,4\%$ ($p > 0,05$), спектр антиканцерогенной активности - $59,6 \pm 5,1$ и $52,7 \pm 5,7\%$ ($p > 0,05$). В целом комплексные природные вещества не уступают синтетическим соединениям по антиканцерогенной эффективности. В то же время преимуществом природных веществ является их потенциально более низкая токсичность.

7. Из синтетических химических соединений наиболее выраженное антиканцерогенное действие, широкий спектр антиканцерогенной активности и при этом потенциально низкая токсичность были у фенозана, глюкуроната калия и теофиллина. Фенозан тормозил развитие спонтанных опухолей молочной железы, гипофиза, кроветворной и лимфоидной ткани, легких; коэффициент ингибирования канцерогенеза и спектр антиканцерогенной активности составили соответственно 79 и 43%. Глюкуронат калия тормозил развитие индуцированных опухолей пищевода, шейки матки и влагалища; коэффициент и спектр - 56 и 67%. Теофиллин тормозил развитие индуцированных опухолей головного и спинного мозга, периферических нервов, почек, молочной железы, пищевода, а также спонтанных опухолей толстой кишки, эндокринных и репродуктивных органов; коэффициент и спектр - 51 и 75%.

8. Из комплексных природных веществ наиболее выраженное антиканцерогенное действие, широкий спектр антиканцерогенной активности и потенциально низкая токсичность бы-

ли у КЛО, КХН и биоженшена. КЛО тормозил развитие индуцированных опухолей молочной железы, толстой кишки, пищевода, шейки матки и влагалища, легких и кожи, а также спонтанных опухолей молочной железы; коэффициент ингибирования канцерогенеза и спектр антиканцерогенной активности составили соответственно 53 и 100%. КХН тормозил развитие индуцированных опухолей молочной железы, толстой кишки, шейки матки и влагалища, кожи; коэффициент и спектр - 44 и 86%. Биоженшень тормозил развитие индуцированных опухолей головного и спинного мозга, молочной железы, почек, эндокринных и репродуктивных органов; коэффициент и спектр - 65 и 60%.

9. Выявлены комбинации антиканцерогенных агентов, выраженность и спектр антиканцерогенного действия которых были выше, и/или токсические эффекты меньше по сравнению с отдельными компонентами. У комбинации ретинола ацетата, α -токоферола ацетата, рибофлавина, селенита натрия и глюкуроновой кислоты коэффициент ингибирования канцерогенеза был на 9-50%, а спектр антиканцерогенной активности на 17-71% больше, чем у отдельных компонентов; при этом суточные дозы отдельных веществ в составе комбинации были в 5-10 раз меньше. У комбинации р-каротина, витаминов Е и С, и порошка чеснока - БАД «Каринат», коэффициент ингибирования канцерогенеза был на 12%, а спектр антиканцерогенной активности на 45-50% больше по сравнению с отдельными антиоксидантами; при этом суточные дозы антиоксидантов меньше. У комбинации ортофена и α -токоферола ацетата тормозящее действие на развитие карцином пищевода было сильнее на 76-80% по сравнению с отдельными компонентами, при этом улцерогенный эффект значительно меньше.

10. Из изученных веществ КЛО и КХН выбраны как наиболее перспективные для дальнейшего изучения в качестве средств для профилактики рака. Выращенность антиканцерогенного действия у КЛО была такой же, как у известных антиканцерогенов селенита натрия, β -каротина, 13-цис-ретиноевой кислоты и α -дифторметилорнитина; у КХН - на 14-22% меньше. Однако, спектр антиканцерогенной активности у КЛО был выше, чем у данных известных антиканцерогенов на 36-75%; у КХН - на 22-61%. С другой стороны, КЛО и КХН выгодно отличаются отсутствием токсических свойств.

11. На основе КЛО создан лекарственный препарат «Мамоклам», БАД «Кламин» и «Альгиклам», на основе КХН - БАД «Феокарпин». В экспериментах на животных данные таблетированные средства эффективно тормозили канцерогенез. Коэффициенты ингибирования канцерогенеза и спектры антиканцерогенной активности мамоклама, кламина, альгиклама и феокарпина были такими же, как у их действующих комплексов - КЛО и КХН.

12. Предложен комплекс клинических исследований для предварительного изучения профилактических средств у пациентов из группы повышенного риска рака молочной железы:

оценки клинической симптоматики и характера менструального цикла, пальпация молочных желез, эхография молочных желез, рентгеновская маммография, пункционная биопсия молочных желез и цитологический анализ материала. Изучение профилактических средств у пациентов из группы риска рака молочной железы по предложенной методике позволяет предварительно оценить их возможную эффективность и безопасность.

13. Проведено предварительное клиническое изучение лекарственного препарата «Мамоклам», БАД «Кламин» и «Каринат» у пациентов из группы риска рака молочной железы, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией. Мамоклам, кламин и каринат ослабляли проявления масталгии, синдрома предменструального напряжения, дисальгоменореи, вызывали регрессию фиброаденоматозных уплотнений и кист в молочных железах. В целом положительный эффект при лечении лекарственным препаратом «Мамоклам» наблюдали у 94%, при приеме БАД «Кламин» - у 78%, БАД «Каринат» - у 76% больных, что статистически достоверно превышало эффект плацебо на 45-64%. Мамоклам, кламин и каринат не проявили клинически значимой токсичности.

14. Предложен комплекс клинических исследований для предварительного изучения профилактических средств у пациентов из группы повышенного риска рака желудка: оценка клинической симптоматики, фиброгастроскопия, забор желудочного сока и участков слизистой оболочки во время фиброгастроскопии - биопсия и отпечаток, определение pH желудочного сока, тест на активность пепсиногена-пепсина в желудочном соке и слизистой оболочке, выявление инфекции *Helicobacter pylori* с помощью уреазного теста и цитологического исследования мазков-отпечатков, цитологический и гистологический анализ биопсийного материала. Изучение профилактических средств у пациентов из группы риска рака желудка по предложенной методике позволяет предварительно оценить их возможную эффективность и безопасность.

15. Проведено предварительное клиническое изучение БАД «Кламин», «Феокарпин» и «Каринат» у больных из группы риска рака желудка, страдающих хроническим атрофическим гастритом. Кламин, феокарпин и каринат ослабляли проявления симптомов диспепсии и эндоскопические признаки хронического гастрита, восстанавливали функциональную активность желудка; феокарпин и каринат подавляли инфекцию *Helicobacter pylori*; кламин вызывал регрессию кишечной метаплазии и дисплазии, каринат - кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка. В целом положительный эффект при приеме БАД «Кламин» наблюдали у 87%, БАД «Феокарпин» - у 81%, БАД «Каринат» - у 85% больных, что статистически достоверно превышало эффект плацебо на 25-30%. Кламин, феокарпин и каринат не проявили клинически значимой токсичности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный комплекс из 10 моделей опухолей различных локализаций и гистогенеза у лабораторных животных рекомендуется для выявления и характеристики антиканцерогенных веществ.

2. Выявленные в экспериментах эффективные и потенциально безопасные антиканцерогенные вещества предлагаются для дальнейшего изучения в качестве средств для профилактики рака: фенозан, глюкуронат калия, теофиллин, КТО, КХН, биоженшень; комбинация ретинола ацетата, а-токоферола ацетата, рибофлавина, селенита натрия и глюкуроновой кислоты; комбинация ортофена и а-токоферола ацетата.

3. Разработан лекарственный препарат «Мамоклам», нормативная документация и инструкция утверждены в Минздраве РФ. Показания к применению мамоклама - лечение фиброзно-кистозной мастопатии. Мамоклам применяют внутрь до еды, разовая доза - 1-2 таблетки, 2-3 раза в день с равными промежутками в течение дня (суточная доза 3-6 таблеток), продолжительность курса лечения один месяц. При необходимости рекомендуется повторять курсы лечения после перерыва от 2 недель до 3 месяцев. Противопоказания - повышенная чувствительность к компонентам препарата, заболевания почек, гиперфункция щитовидной железы, многоузловой зоб, тиреотоксикоз различного генеза, беременность, период кормления грудью. Перспективным является дальнейшее изучение мамоклама в качестве средства для химиопрофилактики рака молочной железы.

4. Разработаны и зарегистрированы в Минздраве РФ БАД «Кламин», «Альгиклам» и «Феокарпин». Кламин, альгиклам и феокарпин, содержащие эффективные и безопасные антиканцерогенные вещества, могут быть полезными в качестве диетических продуктов для снижения риска рака.

5. На основании исследований автора составлены и утверждены в Минздраве РФ методические рекомендации № 97/118, в которых БАД «Кламин» рекомендуется применять в группах повышенного онкологического риска по 1-2 таблетки 3 раза в день, продолжительность приема от 3 до 6 месяцев, курсы рекомендуется регулярно повторять. Противопоказаниями к назначению кламина являются индивидуальная непереносимость, заболевания почек, печени и щитовидной железы, при которых противопоказан йод.

6. Комплекс клинических исследований, изложенный в методических рекомендациях № 97/118, рекомендуется использовать для предварительного клинического изучения профилактических средств у больных из групп повышенного риска рака молочной железы и желудка.

7. р-Каротин в экспериментах эффективно тормозил канцерогенез. БАД «Каринат», содержащая Р-каротин, нормализовала патологические сдвиги у больных из групп риска рака молочной железы и желудка. Однако, обнаруженная в клинических интервенционных исследованиях способность Р-каротина стимулировать развитие рака легкого у курильщиков заставляет с осторожностью подходить к профилактическим рекомендациям по его применению. Возможное использование в онкологии Р-каротина и препаратов, его содержащих, требует тщательной разработки показаний и противопоказаний.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии и книги

1. Александров В.А., Беспалов В.Г. Доклиническое и клиническое изучение средств для химиопрофилактики рака: Пособие.- СПб.: Эскулап, 1997,- 32 с.
2. Беспалов В.Г. Лечебно-профилактические препараты из морских водорослей.- СПб.: Издательство СПбГПУ, 2004.-160 с.
3. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б. (ред.) Изучение и применение лечебно-профилактических препаратов на основе природных биологически активных веществ,- СПб.: Эскулап, 2000.- 468 с.
4. Гершанович М.Л., Беспалов В.Г., Александров В.А. и др. Клиническое изучение таблетированной пищевой добавки кламин в онкологии,- СПб.: Эскулап, 1996.- 88 с.

Статьи в научных журналах, главы в книгах, методические рекомендации

5. Александров В.А., Беспалов В.Г. Принципы и перспективы химиопрофилактики рака // Вопр. онкол.-1991.- Т. 37, № 4.- С. 387-393.
6. Александров В.А., Беспалов В.Г. Химиопрофилактика рака у пожилых // Клиническая геронтология.- 2003.- Т. 9, № 8.- С. 38-50.
7. Александров В.А., Беспалов В.Г., Петров А.С., Автушенко С.С. Ингибирующая активность водорастворимого и липосомального бета-каротина на различных моделях канцерогенеза // Вопр. онкол.-1998.- Т. 44, № 1.- С. 79-85.
8. Беспалов В.Г. Пищевые волокна и их защитная роль в канцерогенезе толстой кишки // Экспер. онкол.-1994.- Т. 16, № 1.- С. 3-11.

9. Беспалов В.Г. Альгилам - лечебно-профилактическое средство на основе биологически активных веществ ламинарии // Гастробуллетень.- 2001.- № 4.- С.27-28.
10. Беспалов В.Г. Биологически активные добавки к пище и их использование для снижения риска онкологических заболеваний // Клиническое питание.- 2003.- № 1.- С. 35-38.
- И. Беспалов В.Г. Применение БАД в онкологии // В кн.: Основы здравоохранения и эффективные оздоровительные продукты. Учебно-методическое пособие. Выпуск 1 / Под ред. И.А. Собенина.- М.: Межведомственный совет по общей патологии и патофизиологии, 2003.- С. 28-39.
12. Беспалов В.Г., Аксенов А.В., Овсянников А.И. и др. Экспериментальная и клиническая апробация биологически активной добавки к пище фибромед // Вопр. онкол.-1998.-Т. 44, № 1.-С. 86-91.
13. Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние селена на трансплацентарный канцерогенез // Вопр. онкол.-1984,- Т. 30, № 9.- С. 81-85.
14. Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние ретинола ацетата и четыреххлористого углерода на трансплацентарный канцерогенный эффект N-нитрозоэтилмочевины // Фармакол. и токсикол.-1984.- № 5.- С. 67-70.
15. Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние антиканцерогенных средств на трансплацентарный канцерогенный эффект N-нитрозо-Ы-этилмочевины // Бюл. экспер. биол. мед.-1985.- Т. 100, № 7,- С. 73-76.
16. Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние токоферола и ретинола на трансплацентарный канцерогенный эффект уретана у мышей // Фармакол. и токсикол.-1988.- Т. 51, № 2.- С. 126.
17. Беспалов В.Г., Александров В.А., Анисимов В.Н. и др. Влияние полипептидных факторов тимуса, эпифиза, костного мозга и переднего гипоталамуса на реализацию трансплацентарного канцерогенеза // Экспер. онкол.-1984,- Т. 6, № 5.- С. 27-30.
18. Беспалов В.Г., Александров В.А., Бараш Н.Ю. и др. Применение биоактивных пищевых добавок кламин и фитолон для профилактики предопухолевых заболеваний молочной железы и органов желудочно-кишечного тракта.- Методические рекомендации Минздрава РФ № 97/118.- СПб: Эскулап, 1998.- 20 с.
19. Беспалов В.Г., Александров В.А., Давыдов В.В. и др. Подавление канцерогенеза молочной железы с помощью настойки из биомассы культуры ткани женьшеня // Бюл. экспер. биол. мед.-1993.- Т. 115, № 1.- С. 59-61.

20. Беспалов В.Г., Александров В.А., Лидак М.Ю. Экспериментальное изучение возможностей применения пентоксифиллина для профилактики рака различных локализаций // Экспер. клин, фармакол.-1993.- Т. 56, № 5.- С. 35-37.
21. Беспалов В.Г., Александров В.А., Лидак М.Ю., Вейнберг А.К. Изучение антиканцерогенных эффектов комбинации ортофена и токоферола // Хим.-фарм. журнал.-1993.- Т. 27, № 1.- С. 43-45.
22. Беспалов В.Г., Александров В.А., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние токоферола, феноформина, полипептидных факторов тимуса и эпифиза на трансплацентарный канцерогенный эффект Ы-нитрозо-К-этилмочевины у крыс // Вопр. онкол.- 1988.- Т. 34, № 1.- С. 80-83.
23. Беспалов В.Г., Александров В.А., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидных препаратов кортексина и энцефалина на трансплацентарный канцерогенный эффект ^нитрозо-К-этилмочевины у крыс//Экспер. онкол.- 1988.-Т. 10, №2.-С. 15-17.
24. Беспалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С., Лидак М.Ю. Тормозящий эффект ортофена и индометацина в отношении развития индуцированных опухолей нервной системы у крыс // Экспер. клин, фармакол.-1993.- Т. 56, № 1.- С. 52-54.
25. Беспалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С., Троян Д.Н. Тормозящее влияние е-аминокапроновой кислоты на частоту индуцированных опухолей пищевода, нервной системы и почек // Вопр. онкол.-1992.- Т. 38, № 1.- С. 69-74.
26. Беспалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С., Троян Д.Н. Изучение антиканцерогенных эффектов фумаровой кислоты на моделях канцерогенеза пищевода, нервной системы и почек // Вопр. онкол.-1992,- Т. 38, № 8.- С. 956-961.
27. Беспалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С., Троян Д.Н. Влияние адифторметилорнитина на развитие индуцированных N-Meгаii-N-бензилнитрозамином опухолей пищевода, нервной системы и почек у крыс // Экспер. онкол.- 1992.- Т. 14, № 2.- С. 26-30.
28. Беспалов В.Г., Александров В.А., Троян Д.Н., Лидак М.Ю. Тормозящий эффект ортофена и дексаметазона на развитие экспериментальных опухолей шейки матки и влагалища // Фармакол. и токсикол.- 1990.- Т. 53, № 4.- С. 49-51.
29. Беспалов В.Г., Александров В.А., Яременко К.В. и др. Подавление развития экспериментально индуцированных опухолей нервной системы с помощью препаратов из *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. Et Maxim.) Maxim., *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) и *Pijn Plantago major* L. // Раст. ресурсы.-1992,- Т. 28, № 4.- С. 66-70.

30. Беспалов В.Г., Александров В.А., Яременко К.В. и др. Тормозящий эффект фитоадаптогенных препаратов биоженьшеня, элеутерококка колючего и левзеи сафлоровидной на развитие опухолей нервной системы, индуцированных N-нитрозозэтилмочевинной у крыс // *Вопр. онкол.*-1992.- Т. 38, № 9.- С. 1073-1080.
31. Беспалов В.Г., Александров В.А., Яременко К.В. и др. Тормозящее влияние экстракта элеутерококка колючего на развитие экспериментально индуцированных опухолей нервной системы, шейки матки и влагалища // *Хим.-фарм. журнал.*-1993.- Т. 27, № 5.- С. 63-65.
32. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др. Изучение антиоксидантной биологически активной добавки к пище «Каринат» у больных с фиброаденоматозом молочных желез // *Вопр. онкол.*- 2004.- Т. 50, № 4.- С. 467-472.
33. Беспалов В.Г., Давыдов В.В., Лимаренко А.Ю. и др. Торможение развития экспериментальных опухолей шейки матки и влагалища с помощью настоек биомассы культивируемых клеток корня женьшеня и его германий-селективных штаммов // *Бюл. exper. биол. мед.*-1993.- Т. 115, № П.- С. 534-536.
34. Беспалов В.Г., Лидак М.Ю., Петров А.С. и др. Антиканцерогенный эффект ортофена и индометацина у крыс и мышей с индуцированными опухолями различных органов // *Экспер. онкол.*-1992.- Т. 14, № 1.- С. 36-40.
35. Беспалов В.Г., Лимаренко А.С., Войтенков Б.О. и др. Антиканцерогенные, противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства отвара цветков лабазника вязолистного // *Хим.-фарм. журнал.*-1992.- Т. 26, № 1.- С. 59-61.
36. Беспалов В.Г., Лимаренко А.С., Давыдов В.В. и др. Антиканцерогенные и противоопухолевые свойства из биомассы *Panax ginseng* С.А. Mey и его германий-селективных штаммов // *Раст. ресурсы.*-1993.- Т. 29, № 4.- С. 3-11.
37. Беспалов В.Г., Лимаренко А.С., Петров А.С. и др. Антиканцерогенные и противодиабетические свойства цветков *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim // *Раст. ресурсы.*-1993.- Т. 29, № 1.- С. 9-20.
38. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б. Биологически активные добавки к пище и возможности их использования в профилактической медицине // *Рос. мед.-биол. вестник.*- 2001,- Т. 9, №3-4.-С. 196-201.
39. Беспалов В.Г., Петров А.С., Троян Д.Н., Александров В.А. Антиканцерогенное действие теофиллина на развитие у животных индуцированных опухолей // *Экспер. онкол.* - 1993.-Т. 15, №2,-С. 23-27.

40. Беспалов В.Г.. Петров А.С., Троян Д.Н., Александров В.А. Влияние токоферола и аскорбиновой кислоты на развитие экспериментальных опухолей пищевода // Вопр. онкол.-1989.- Т. 35, № 11.- С. 1332-1336.
41. Беспалов В.Г.. Троян Д.Н., Петров А.С., Александров В.А. Торможение развития опухолей пищевода с помощью противовоспалительных препаратов нестероидной и стероидной природы индометацина и дексаметазона // Фармакол. и токсикол.- 1989.- Т. 52, № 2.- С. 67-70.
42. Беспалов В.Г.. Троян Д.Н., Петров А.С., Александров В.А. Влияние рибофлавина, молибдена, селена и цинка на развитие индуцированных опухолей пищевода и преджелудка у крыс // Вопр. онкол.-1990.- Т. 36, № 5.- С. 559-563.
43. Беспалов В.Г.. Троян Д.Н., Петров А.С., Александров В.А. Влияние химиопротективных средств на развитие новообразований пищевода и преджелудка, индуцированных этиловым эфиром N-нитрозосаркозина у крыс // Бюл. exper. биол. мед.- 1991,-Т. 112, № 7,- С. 112.
44. Беспалов В.Г.. Троян Д.Н., Петров А.С. и др. Ингибирующий эффект тимогена на развитие опухолей пищевода и преджелудка, индуцированных этиловым эфиром N-нитрозосаркозина у крыс // Экспер. онкол.-1989.- Т. 11, № 4.- С. 23-26.
45. Беспалов В.Г.. Троян Д.Н., Петров А.С. и др. Торможение развития опухолей пищевода ортофеном // Хим.-фарм. журнал.-1990,- Т. 24, № 7.- С. 86-88.
46. Беспалов В.Г.. Щербakov А.М., Калниновский В.П. и др. Изучение антиоксидантного препарата «Каринат» как средства для лечения больных с хроническим атрофическим гастритом // Вопр. онкол.- 2004.- Т. 50, № 1,- С. 81-85.
47. Некрасова В.Б., Беспалов В.Г. Права и обязанности биологически активных добавок // Ремедиум,- 2000.- № 4.- С. 57-59.
48. Пересунько А.П., Беспалов В.Г. Лимаренко А.Ю., Александров В.А. Клинико-экспериментальное изучение возможностей применения фитопрепаратов из цветков лабазника вязолистного для лечения предраковых изменений и профилактики рака шейки матки // Вопр. онкол.-1993.- Т. 39, № 7-12.- С. 291-295.
49. Alexandrov V.A., Bespalov V.G., Boone C.W. et al. Study of postnatal effects of chemopreventive agents on offspring of ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. I. Influence of retinol acetate, o-tocopherol acetate, thiamine chloride, sodium selenite, and a-difluoromethylomithine // Cnccr Lett.-1991.- Vol. 60, No. 2.- P. 177-184.
50. Alexandrov V.A., Bespalov V.G., Morozov V.G. et al. Study of the post-natal effects of chemopreventive agents on ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. II.

- Influence of low-molecular-weight polypeptide factors from the thymus, pineal gland, bone marrow, anterior hypothalamus, brain cortex and brain white substance // Carcinogenesis.- 1996.- Vol. 17, No. 8.- P. 1931-1934.
51. Alexandrov V.A., Bespalov V.G., Petrov A.S. et al. Study of post-natal effect of chemopreventive agents on ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. III. Inhibitory action of indomethacin, voltaren, theophylline and 8-aminocaproic acid // Carcinogenesis.- 1996.- Vol. 17, No. 8.- P. 1935-1939.
52. Bespalov V.G., Alexandrov V.A., Limarenko A.Yu. et al. Chemoprevention of mammary, cervix and nervous system carcinogenesis in animals using cultured Panax ginseng drugs and preliminary clinical trials in patients with precancerous lesions of the esophagus and endometrium // J. Korean Med. Sci.- 2001,- Vol. 16 (Suppl).- P. 42-53.
53. Bespalov V.G., Alexandrov V.A., Mironova L.V. et al. Anticarcinogenic and antitumor activities of germanium-selective drugs of ginseng // Микроэлементы в медицине,- 2002.- Т. 3, №3.- С.41-44.
54. Svitina N.N., Bespalov V.G., Yaremenko K.V., Lyalina L.V. Remedies of national medicine - inhibitors of radiation carcinogenesis // Proceedings of Belarus-Japan Symposium «Acute and Late Consequences of Nuclear Catastrophes: Hiroshima-Nagasaki and Chernobyl».- Minsk: Belarus Academy of Sciences, 1994.- P. 583-591.

Патенты

55. Александров В.А., Беспалов В.Г., Петров А.С. Средство для профилактики рака // Патент № 2159109 (РФ).- Заявл. 29.03.99 № 99106294; Оpubл. в Б.И., 2000, № 32.
56. Беспалов В.Г., Александров В.А., Забежинский М.А. и др. Способ профилактики рака желудка // Патент № 2214260 (РФ).- Заявл. 27.06.2001 № 2001117349; Оpubл. в Б.И., 20.10.2003, № 29.
57. Беспалов В.Г., Александров В.А., Маякова Е.Ф. Средство для профилактики рака // Патент № 2219935 (РФ).- Заявл. 09.07.2002 № 2002118187; Оpubл. в Б.И., 27.12.2003, № 36.
58. Беспалов В.Г., Александров В.А., Щербаков А.М. и др. Способ лечения хронического атрофического гастрита // Патент № 2219940 (РФ).- Заявл. 25.07.2002 № 2002119720; Оpubл. в Б.И., 27.12.2003, № 36.
59. Беспалов В.Г., Бараш Н.Ю., Иванова О.А. и др. Способ лечения мастопатии // Патент № 2226400 (РФ).- Заявл. 10.10.2002 № 2002126955; Оpubл. в Б.И., 10.04.2004, № 10.

60. Беспалов В.Г., Некрасова В.Б., Курныгина В.Т. и др. Средство «Мамоклам» для лечения мастопатии // Патент № 2205019 (РФ).- Заявл. 09.07.2002 № 2002118185; Опубл. в Б.И., 27.05.2003, № 15.
61. Некрасова В.Б., Беспалов В.Г., Никитина Т.В. и др. Средство для профилактики рака // Патент № 2134587 (РФ).- Заявл. 25.02.98 № 98103078; Опубл. в Б.И., 1999, № 23.
62. Некрасова В.Б., Беспалов В.Г., Никитина Т.В., Курныгина В.Т. Средство для профилактики рака «Фукус» // Патент № 2116798 (РФ).- Заявл. 25.10.95 № 95118321; Опубл. в Б.И., 1998, № 22.
63. Некрасова В.Б., Беспалов В.Г., Никитина Т.В., Курныгина В.Т. Биологически активная добавка // Патент № 2152737 (РФ).- Заявл. 25.12.98 № 98123517; Опубл. в Б.И., 2000, № 20.
64. Некрасова В.Б., Никитина Т.В., Беспалов В.Г. и др. Средство для профилактики рака «Кламин» // Патент № 2034560 (РФ).- Заявл. 18.05.93 № 93019880; Опубл. в Б.И., 1995, № 13.
65. Некрасова В.Б., Никитина Т.В., Беспалов В.Г. и др. Средство для профилактики рака // Патент № 2082423 (РФ).- Заявл. 12.04.94 № 94011498; Опубл. в Б.И., 1997, № 18.
66. Некрасова В.Б., Никитина Т.В., Беспалов В.Г. и др. Биологически активная пищевая добавка из ламинарии // Патент № 2134522 (РФ).- Заявл. 25.02.98 № 98103076; Опубл. в Б.И., 1999, № 23.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность академику РАМН, проф. К.П. Хансону за постоянное внимание и поддержку в работе. Приношу глубокую благодарность научному консультанту работы проф., д.м.н. В.А. Александрову за ценные советы при обсуждении результатов. Выражаю большую благодарность сотрудникам НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова заслуженному деятелю науки РФ, проф., д.м.н. МЛ. Гершановичу, член-корр. РАМН, проф., д.м.н. В.Ф. Семиглазову, проф., д.м.н. В.Н. Анисимову, проф., д.м.н. О.Ф. Чепику, д.м.н. М.А. Забежинскому, д.м.н. В.П. Калиновскому, д.м.н. В.И. Новику, д.м.н. И.И. Семёнову, к.м.н. Н.Ю. Бараш, к.м.н. О.А. Ивановой, к.м.н. А.М. Щербакову за помощь в проведении исследований. Приношу глубокую благодарность почетному доктору Санкт-Петербургской государственной лесотехнической академии В.Б. Некрасовой за многолетнее плодотворное сотрудничество.

Лицензия ЛР №020593 от 07.08.97

Подписано в печать *22.09.2004*. Формат 60x84/16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. *2,0* Тираж *100*. Заказ *437*.

Отпечатано с готового оригинал-макета, предоставленного автором,
в типографии Издательства Политехнического университета.
195251, Санкт-Петербург, Политехническая, 29.

№ 17960

РНБ Русский фонд

2005-4

12975